



**Regina Maria da Silva
Sousa**

**Preparação de díades de flavonas-heterociclos
nitrogenados através de reacções de cicloadição**



**Regina Maria da Silva
Sousa**

**Preparação de díades de flavonas-heterociclos
nitrogenados através de reacções de cicloadição**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química Orgânica e Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

"Victory belongs to the most persevering",
Napoleon Bonaparte (1709-1821)

o júri

Presidente

Prof. Doutor Augusto da Costa Tomé

professor associado com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

professor catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Alice Maria Esteves Dias

professora auxiliar do Departamento de Química da Universidade do Minho

agradecimentos

Tendo completado este percurso que supõe a realização de um Mestrado, são muitas as pessoas a quem quero expressar os mais sinceros agradecimentos por me terem ajudado a chegar até aqui:

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, pela valiosa orientação científica, disponibilidade e apoio constantes ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto pela disponibilidade e sugestões que contribuíram para o meu enriquecimento científico bem como todo o seu apoio.

Aos colegas e amigos do laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, a ajuda, a amizade, o apoio e todos os momentos de boa disposição durante todo este período de convivência.

Aos meus amigos e colegas que sempre transmitiram palavras de apoio e incentivo para a realização desta dissertação.

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dra. Cristina Barros o contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Universidade de Aveiro e ao Departamento de Química por me terem proporcionado as condições necessárias para o desenvolvimento deste trabalho e à Unidade de Investigação de “Química Orgânica, Produtos Naturais e Agroalimentares” pela concessão de uma Bolsa de Investigação Científica.

À Raquel Ferreira, minha amiga de sempre e cuja amizade e apoio vencem distâncias.

Ao Rui Borges pela confiança, paciência infinita e apoio incondicional em todos os momentos difíceis.

Ao meu querido irmão, “Obrigada por tentares sempre compreender-me e por estares sempre ao meu lado”.

Aos meus pais...

Palavras-chave

Flavonas, heterociclos nitrogenados, díades flavona-heterociclo nitrogenado, reacções de cicloadição 1,3-dipolar

Resumo

Tendo em conta a larga gama de aplicações medicinais exibidas pelas flavonas e as excelentes aplicações biológicas de compostos heterocíclicos nitrogenados, e acreditando na potencial actividade biológica das moléculas resultantes da combinação destas duas classes de compostos, decidiu-se preparar novas díades de flavona-composto heterocíclico nitrogenado através de reacções de cicloadição 1,3-dipolar.

O ileto de azometino resultante da reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e do paraformaldeído foi estudado em reacções de cicloadição 1,3-dipolar com diversos dipolarófilos. Este 1,3-dipolo revelou ser reactivo com dipolarófilos pobres em electrões, obtendo-se os aductos correspondentes em bons rendimentos. Neste caso, estudou-se também como fonte de aquecimento a radiação microondas, tendo-se verificado a reprodutibilidade e rendimentos das reacções obtidos em condições de aquecimento clássico. As grandes vantagens deste método de aquecimento foram a diminuição dos tempos de reacção e o uso de uma temperatura mais baixa comparativamente com as condições de aquecimento clássico. O estudo de aldeídos como dipolarófilos originou as respectivas díades flavona-oxazolidina, podendo concluir-se que a reactividade é controlada pela presença dos grupos substituintes no aldeído, sendo maior no caso de substituintes sacadores de electrões. Testou-se também um dipolarófilo rico em electrões, mas não exibiu reactividade perante o ileto de azometino em estudo.

O método de síntese de díades-flavona heterociclo nitrogenado aqui descrito revelou-se simples e versátil e origina os produtos pretendidos em bons rendimentos.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) [espectros de ^1H , de ^{13}C , HSQC, HMBC e ^{13}C -DEPT-135] assim como de espectrometria de massa recorrendo à técnica de “electrospray”.

Keywords

Flavones, nitrogen heterocycles, flavone-nitrogen heterocycle dyads, 1,3-dipolar cycloadditions

Abstract

Taking into account a wide spectrum of medicinal applications exhibited by flavones and the excellent biological applications of nitrogen heterocycles, it is envisaged that the combination of these two classes of compounds would allow the development of a new class of biologically active molecules. Thus, it was decided to synthesize a new class of flavone-nitrogen heterocycle dyads by 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

The azomethine ylide generated *in situ* from the reaction of *N*-[4-(chromon-2-yl)phenyl]glycine and paraformaldehyde was studied in 1,3-dipolar cycloadditions with several dipolarophiles. This 1,3-dipole has shown to be reactive with electron-poor dipolarophiles, yielding the respective adducts in good yields. In this case, it was also studied microwave radiation as an alternative source of heating, and it was concluded that the reproducibility and the yields obtained in the reactions under classical heating conditions are similar. The main advantages of this type of heating are the reduction of the reaction time and the use of a lower temperature comparatively with the classical heating conditions. The study of aldehydes as dipolarophiles yield the corresponding flavone-oxazolidine dyads and it was concluded that the reactivity is controlled by the presence of substituents groups in the aldehyde, increasing in the case of electron withdrawing groups. It was also tried an electron rich dipolarophile, but it was shown reluctant to react with the azomethine ylide.

The reported synthetic method was shown to be simple and versatile in preparation of flavone-nitrogen heterocycle dyads.

All the new compounds were characterized using nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies [^1H and ^{13}C spectra, HSQC, HMBC and ^{13}C -DEPT-135] and also by mass spectrometry using electrospray ionization technique.

ABREVIATURAS

δ - Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

DEAD - Azodicarboxilato de dietilo

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMFDMA - Dimetilformamida dimetilacetal

DMSO - Dimetilsulfóxido

ESI - Espectrometria de massa de electrospray

equiv. - Equivalente

HMBC - Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN

HOMO - Orbital molecular ocupada de maior energia

HSQC - Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN

J - Constante de acoplamento (em Hz)

LUMO - Orbital molecular desocupada de menor energia

MAOS - Síntese orgânica assistida por microondas

min. - Minuto

ppm - Partes por milhão

PTAD - 4-Fenil-1,2,4-triazolino-3,5-diona

R_f - Factor de retardo

RMN de ^{13}C - Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN de ^1H - Ressonância magnética nuclear de próton

t.a. - Temperatura ambiente

TBTA - Azida de tributilestanho

THF - Tetra-hidrofurano

TLC - Cromatografia de camada fina

TMS - Tetrametilsilano

TMSCl - Cloreto de tetrametilsilano

ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO 1	Introdução	3
1.1	Heterociclos nitrogenados ligados ao núcleo cromona	3
1.1.1	Núcleo cromona fundido com heterociclos nitrogenados	3
1.1.2	Heterociclos nitrogenados ligados na posição 3 da cromona.....	10
1.1.3	Heterociclos nitrogenados ligados na posição 2 da cromona.....	29
1.2	Enquadramento do trabalho desenvolvido nesta dissertação	32
CAPÍTULO 2	Reacções de cicloadição 1,3-dipolar	37
2.1	Reacções de cicloadição 1,3-dipolar	37
2.1.1	1,3-Dipolo/ileto	37
2.1.2	Dipolarófilo	39
2.1.3	Aspectos mecanísticos	39
2.1.4	Reacções de cicloadição 1,3-dipolar com ileto de azometino	43
2.2	Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto formado a partir da <i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e paraformaldeído com diversos dipolarófilos	44
2.2.1	Síntese da <i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina.....	44
2.2.2	<i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina como precursora de ileto de azometino	49
2.2.2.1	Reacções com dipolarófilos pobres em electrões	50
2.2.2.2	Reacções com dipolarófilos ricos em electrões	60
2.3	Caracterização estrutural	63
CAPÍTULO 3	Conclusões	89
3.1	Conclusões gerais.....	89
3.2	Desenvolvimento futuro.....	90
CAPÍTULO 4	Parte experimental.....	93
4.1	Técnicas gerais, solventes e reagentes	93
4.2	Síntese dos reagentes de partida.....	95
	(<i>E</i>)-2'-hidroxi-4-nitrocalcona (152)	95
	4'-nitroflavona (153).....	95
	4'-aminoflavona (154).....	96
	<i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina (126)	97
4.3	Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino resultante da reacção da <i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com paraformaldeído perante diversos dipolarófilos	98

4.3.1	Procedimento geral para as cicloadições 1,3-dipolar usando condições de aquecimento clássico.....	98
	(3a <i>R</i> *, 6a <i>S</i> *)-3a,4,6,6a-Tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4- <i>c</i>]pirrol-1,3(2 <i>H</i> ,3a <i>H</i>)-diona (165).....	98
	(3 <i>R</i> *, 4 <i>S</i> *)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (166)	99
	(3 <i>R</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (167).....	100
	1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1 <i>H</i> -pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo (168).....	101
	3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina (175)	101
	3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina (180)	102
	3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-nitrofenil)oxazolidina (179)	103
4.3.2	Procedimento geral para as cicloadições 1,3-dipolar usando radiação microondas	104
CAPÍTULO 5	Referências Bibliográficas.....	109

CAPÍTULO 1:
INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 1 INTRODUÇÃO

1.1 Heterociclos nitrogenados ligados ao núcleo cromona

Além de formar o núcleo base de uma grande classe de produtos naturais, como por exemplo o das flavonas,^[1] o núcleo cromona também faz parte de um largo número de moléculas com aplicações medicinais significativas. Consequentemente, tem sido dada uma considerável atenção ao isolamento de fontes naturais, síntese e transformações de derivados de cromona, e à avaliação da sua actividade biológica acreditando nas suas potenciais aplicações medicinais. Algumas das actividades biológicas descritas para tais derivados incluem actividade citotóxica, neuroprotectora, inibição de HIV, antimicrobiana, antifúngica, antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante.^[2-5]

Vários compostos heterocíclicos contendo átomos de azoto são fragmentos farmacofóricos de drogas conhecidas ou compostos orgânicos naturais biologicamente activos.^[6-9]

Tendo em consideração que a combinação do núcleo cromona com anéis heterocíclicos nitrogenados pode permitir o desenvolvimento de uma nova classe de moléculas biologicamente activas assim como um útil bloco de construção de novos compostos em química orgânica e medicinal, apresentam-se em seguida alguns resultados já publicados neste tópico. Serão apresentados compostos constituídos por anéis heterocíclicos nitrogenados ligados à posição 2 ou 3 da cromona ou mesmo fundidos com esta.

No entanto, é de referir que existem também investigações acerca de compostos contendo a unidade de cromona ligada a anéis heterocíclicos com outros heteroátomos, nomeadamente, enxofre e oxigénio.^[10-13] Estas moléculas apresentam também potencial actividade biológica, sendo que algumas já provaram exibir actividade fungicida.^[13] Estes compostos não serão objecto de análise neste documento.

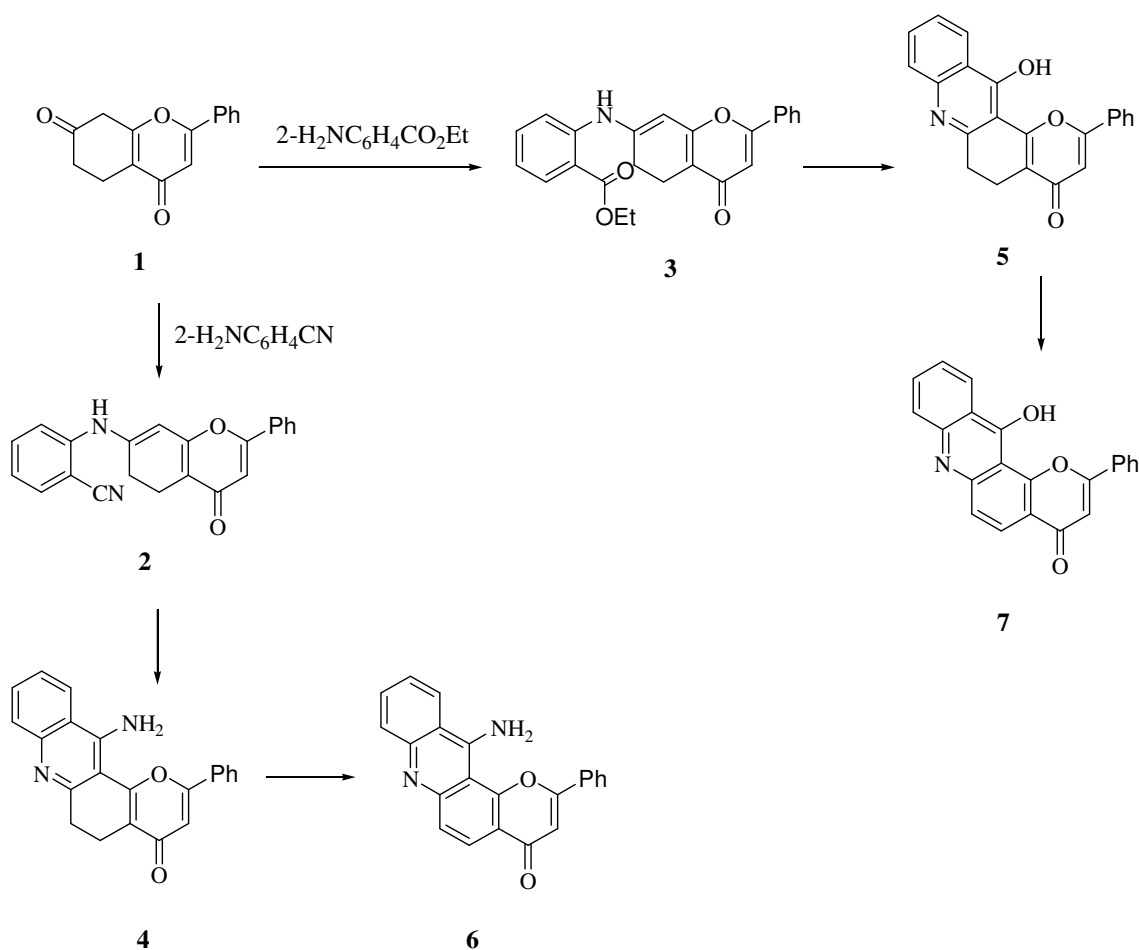
1.1.1 Núcleo cromona fundido com heterociclos nitrogenados

As cromona-3-carbaldeídos são uma importante e bem estudada classe de cromonas substituídas na posição 3, as quais podem servir como material de partida para a síntese de uma larga gama de sistemas heterocíclicos devido à presença de três centros electrofílicos nas suas moléculas (os átomos C-2 e C-4 do núcleo cromona e o carbono carbonílico do grupo formilo).

Desta forma, a cromona-3-carbaldeído surgiu como o sintão mais valioso para a incorporação da unidade cromona em sistemas heterocíclicos.^[14]

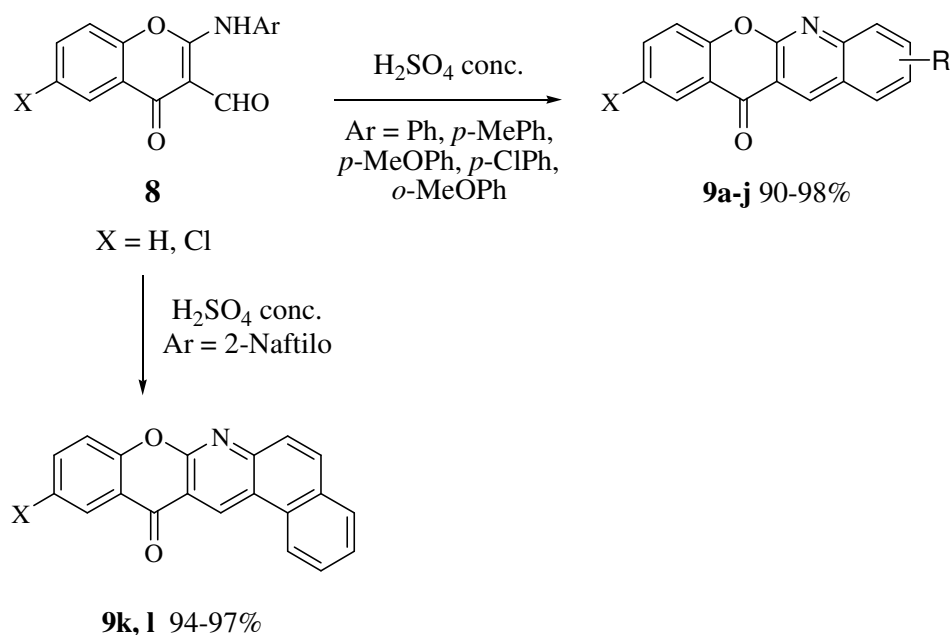
Groundwater^[15] publicou, em 1994, a síntese de piranoacridinonas. Para tal, fez reagir a 7-oxo-5,6,7,8-tetra-hidroflavona **1** com antranilonitrilo e antranilato de etilo originando as correspondentes enaminas, **2** e **3**. Estas enaminas sofrem ciclização, catalisada por base, fornecendo as pirano[2,3-*a*]acridin-4-onas, **4** e **5**, as quais sofrem oxidação produzindo os compostos completamente aromatizados, **6** e **7** (Esquema 1.1).

Testes biológicos a alguns destes sistemas heterocíclicos, evidenciaram potencial uso na quimioterapêutica do cancro, como inibidores do factor de crescimento que medeia a proliferação celular.^[15]



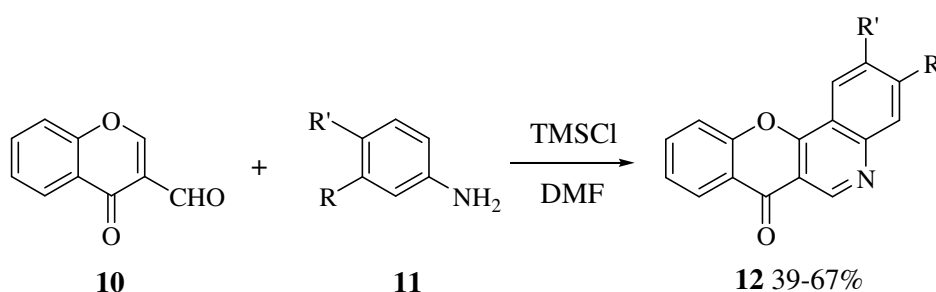
Esquema 1.1

Ishar *et al.*^[16, 17] e Kim *et al.*^[18] desenvolveram diferentes estratégias para a síntese de derivados de quinolinas em que o heterociclo nitrogenado se encontra fundido com a cromona nos carbonos C2-C3. Por exemplo, Ishar *et al.*^[17] descreveu a preparação das cromanoquinolinas **9a-l** a partir da ciclização de **8** (Esquema 1.2). Estes compostos já demonstraram actividades farmacológicas valiosas.^[17]



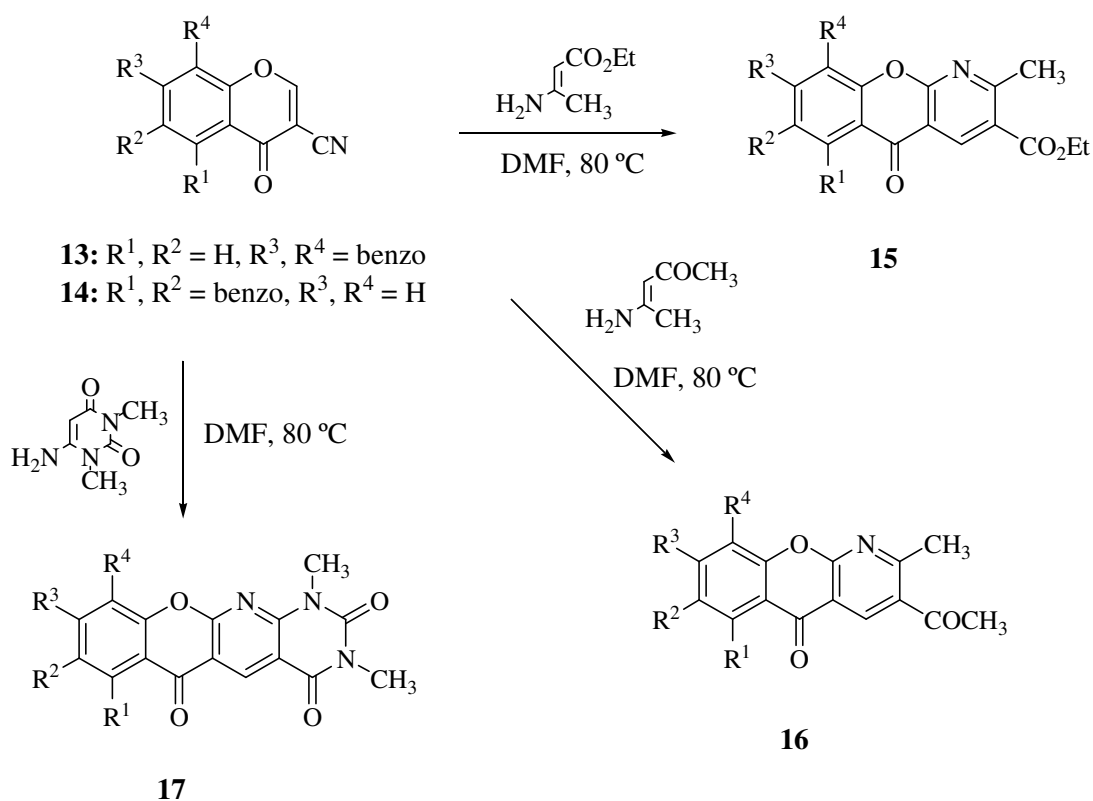
Esquema 1.2

Compostos similares foram também descritos por Ryabukhin *et al.*,^[19] os quais desenvolveram um método fácil e versátil para a síntese de 7*H*-cromeno-[3,2-*c*]-quinolin-7-onas **12**, a partir da reacção da cromona-3-carbaldeído **10** com várias anilinas substituídas **11** usando TMSCl como promotor da reacção e sequestrador de água (Esquema 1.3).



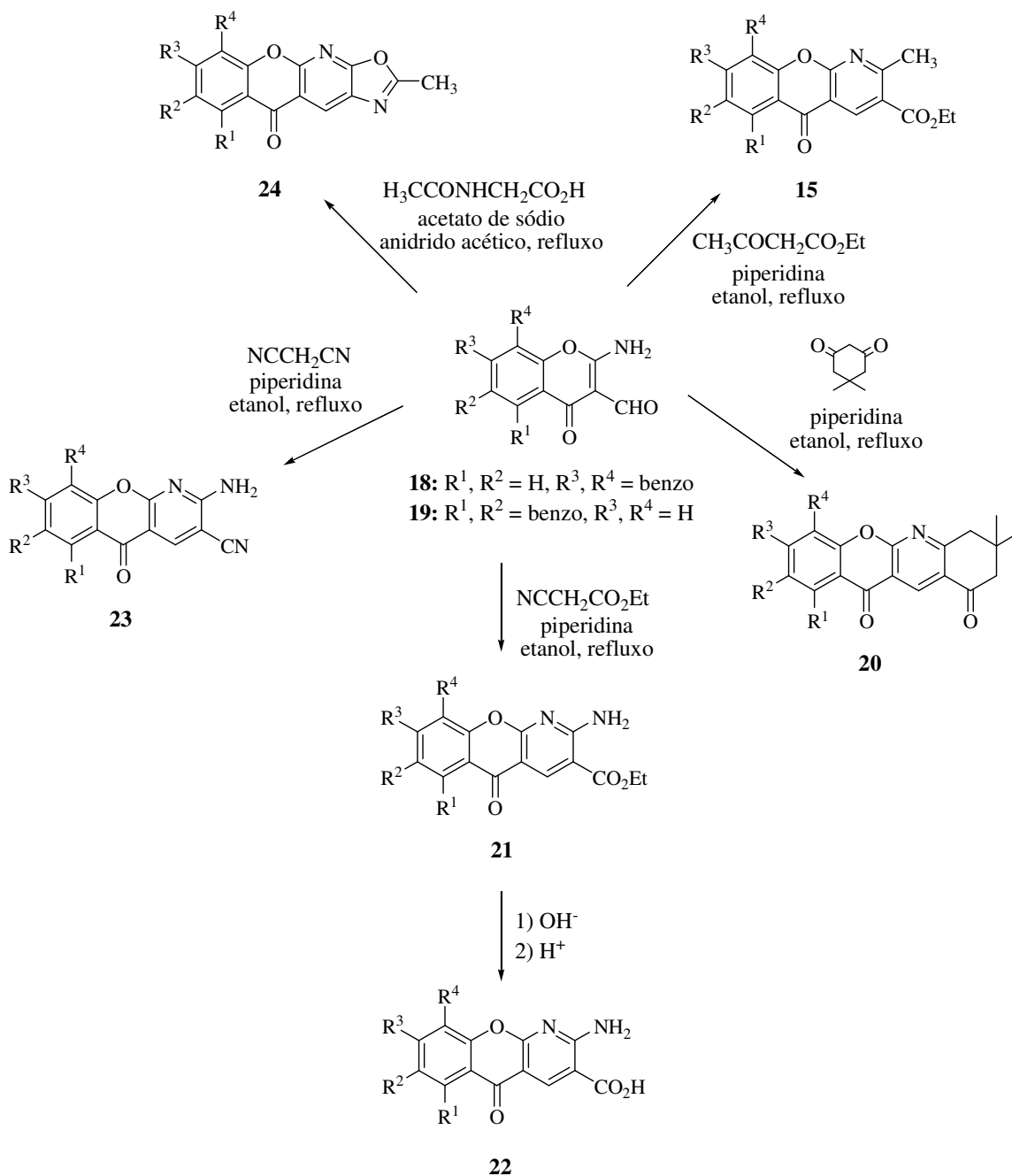
Esquema 1.3

A síntese de derivados de piridina também foi reportada por diversos autores.^[20, 21] Abdel-Rahman *et al.*^[20] desenvolveram dois métodos para a síntese de benzo[*h*]- e benzo[*f*]cromeno[2,3-*b*]-piridin-5-onas. Um dos métodos consiste na reacção de benzo[*h*]- e benzo[*f*]cromona-3-carbonitrilos (**13**, **14**) com diferentes enaminas em DMF a 80°C, originando os derivados de piridina **15-17** (Esquema 1.4).



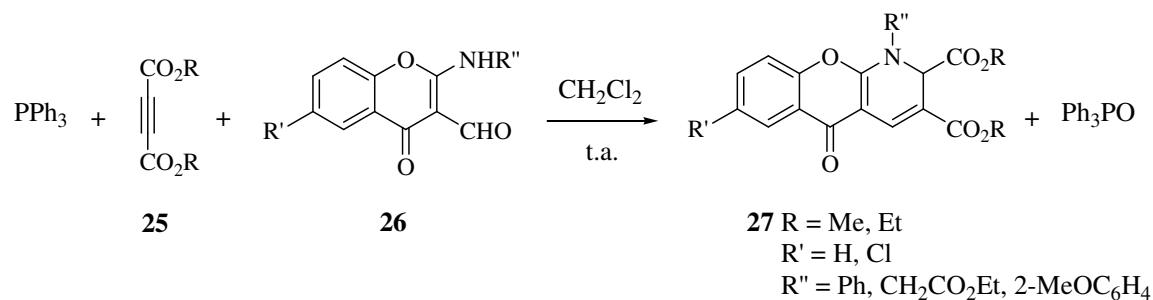
Esquema 1.4

O segundo método consiste na reacção de benzo[*h*]- e benzo[*f*]cromona-3-carbaldeídos (**18**, **19**) com compostos metilénicos activados numa mistura de etanol-piperidina originando os derivados de piridina **15**, **20-24** (Esquema 1.5).



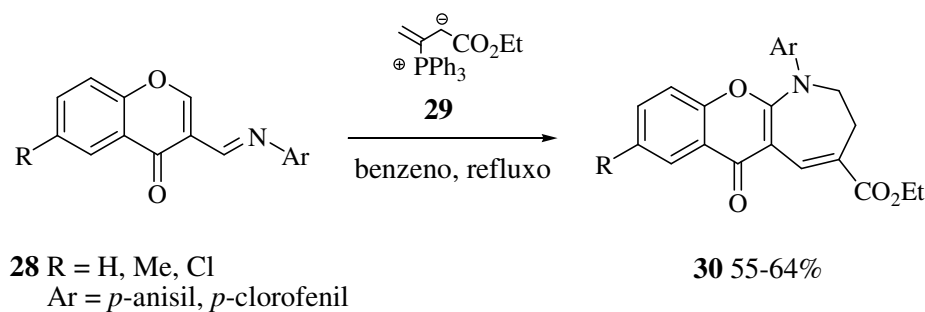
Esquema 1.5

Outra alternativa para a síntese de derivados de piridina foi apresentada por Esmacili *et al.*^[21] Partindo de 2-(alquilamino)- e 2-(arilamino)cromona-3-carbaldeídos **26** e fazendo-a reagir com vários ésteres acetilénicos **25**, na presença de trifetilfosfina em diclorometano à temperatura ambiente, obtiveram-se os produtos **27** em elevados rendimentos (92-97%) (Esquema 1.6).



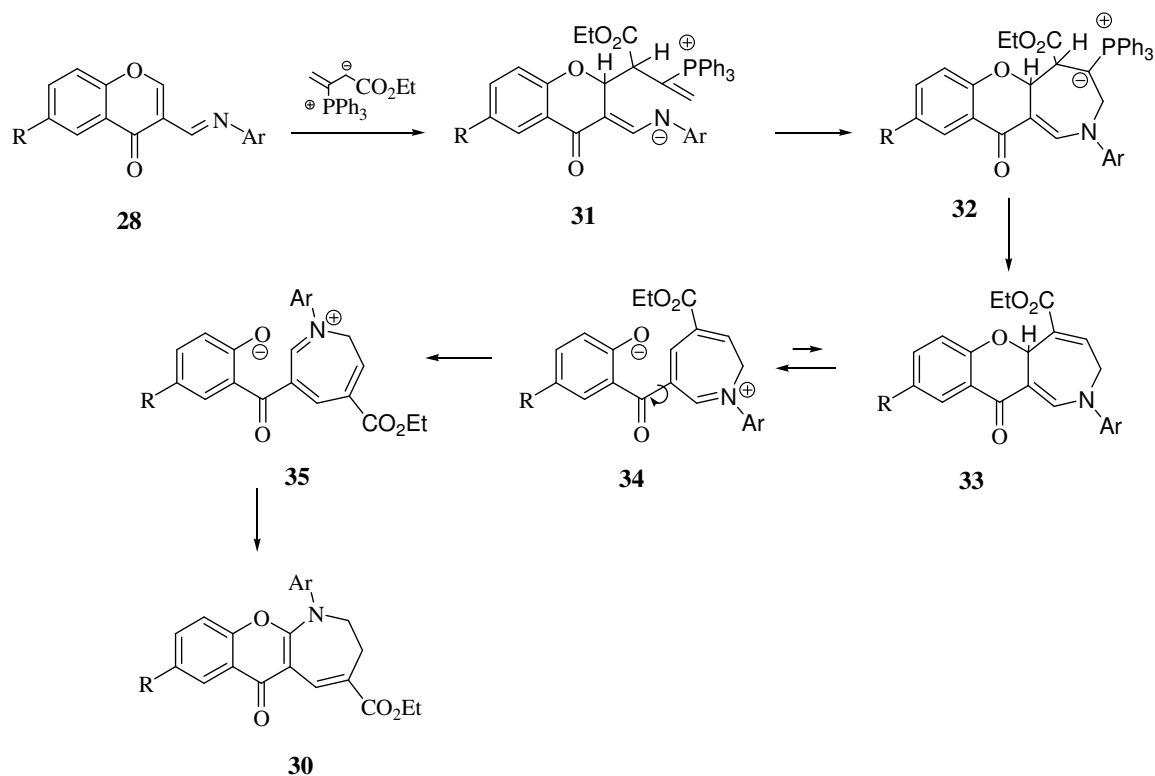
Esquema 1.6

Existem publicações de azepinas e benzodiazepinas fundidas com o núcleo cromona.^[16, 17, 22] Ishar *et al.*^[22] reportou a reacção do dipolo **29**, derivado da reacção da trifenilfosfina com buta-2,3-dienoato de etilo, com diferentes 3-(*N*-ariliminometil)cromonas **28**. O dipolo reconhece o grupo azadieno das 3-(*N*-ariliminometil)cromonas através de anelação [4+3] e os aductos inicialmente formados sofrem um rearranjo originando *N*-aril-2,3-di-hidro-4-etoxicarbonilcromano[2,3-*b*]azepin-6-onas **30** em bons rendimentos (55-64%) (Esquema 1.7).



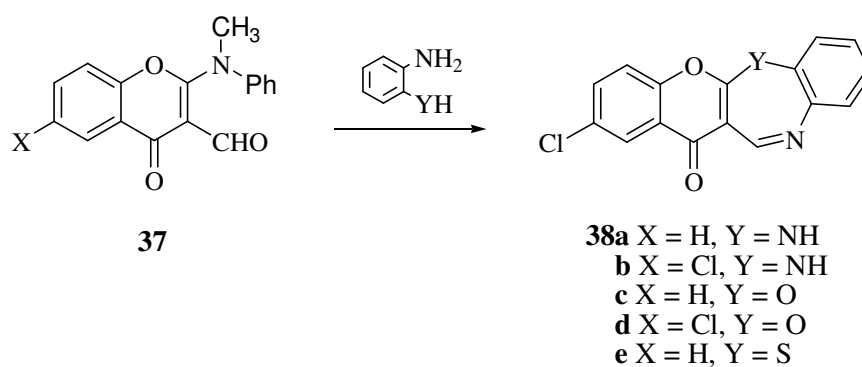
Esquema 1.7

Segundo o autor, a formação de **30** pode ser explicada em termos de uma regioselectividade de anelação inicial (a orientação do dipolo **29** pode ser controlada pela interacção entre a carga negativa do dipolo e o centro mais electrofílico de **28**) originando o intermediário **33** (Esquema 1.8). Este sofrerá abertura térmica do anel de cromona produzindo **34**; a rotação em torno da ligação simples O=C-C_α em **34** seguida por reciclagem fornece **36** e após rearranjo [1,5] origina **30**.



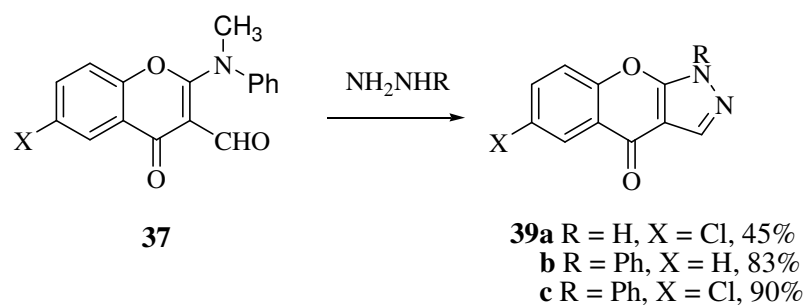
Esquema 1.8

Mais tarde, o mesmo autor focou-se na reacção de 2-(*N*-metilanilino)cromona-3-carbaldeído **37** com vários nucleófilos bifuncionais obtendo os sistemas heterociclo-cromona **38a-e** em elevados rendimentos (89-95%) (Esquema 1.9).^[16, 17]



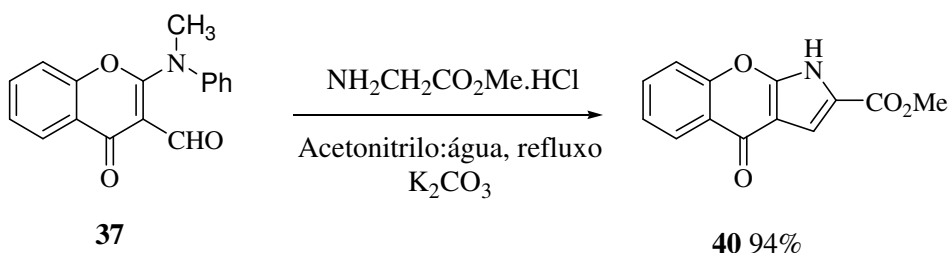
Esquema 1.9

Em simultâneo, Ishar estudou a reacção de 2-(*N*-metilanilino)cromona-3-carbaldeído **37** com hidrazina e fenil-hidrazina originando os cromanopirazóis **39a-c** (Esquema 1.10).^[16, 17]



Esquema 1.10

A 2-(*N*-metilanilino)cromona-3-carbaldeído **37** (X = H) quando tratada com glicinato de metilo em ácido clorídrico, numa solução de água e acetonitrilo em refluxo e na presença de carbonato de potássio, origina o cromanopirrol **40** (Esquema 1.11).^[16]



Esquema 1.11

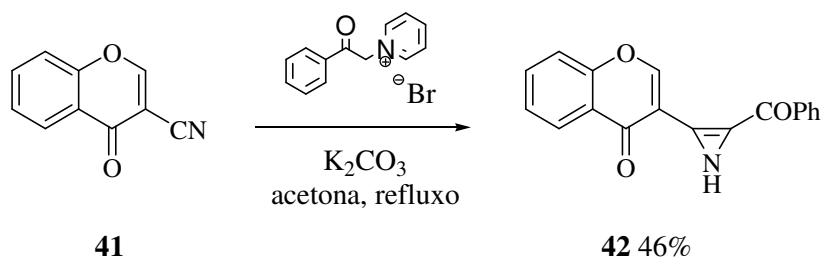
1.1.2 Heterociclos nitrogenados ligados na posição 3 da cromona

Uma característica muito importante na química das cromonas é que as que apresentam um anel heterocíclico ligado pela posição 3^[12] exibem uma grande variedade de actividades biológicas, tais como actividade antialérgica, antimicrobiana, antifúngica, antioleostérica, hipolipidémica e ainda como estimuladores do sistema nervoso central.^[23]

Tendo em conta o que foi referido acima, muitas investigações têm sido feitas no sentido de se encontrarem novas moléculas, contendo o núcleo cromona ligado pela posição 3 a um heterociclo nitrogenado, com potenciais aplicações biológicas.

Heterociclos com três membros

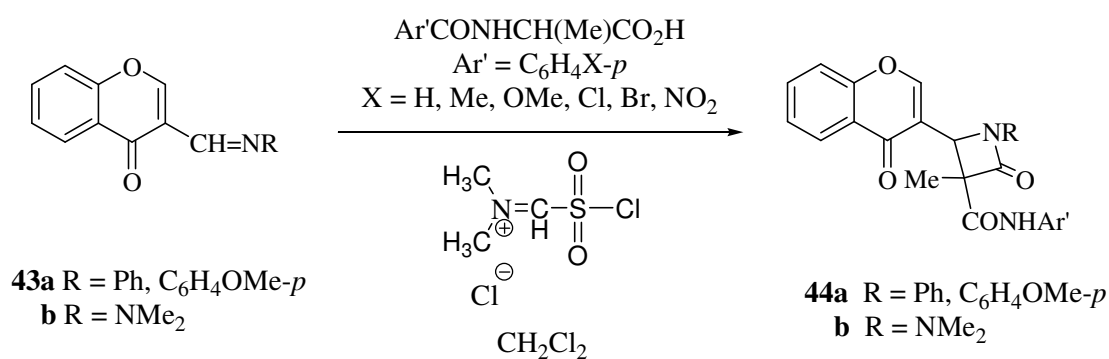
O 1,3-dipolo, preparado *in situ* a partir de brometo de fenacilpiridíneo em acetona anidra a refluxo e contendo carbonato de potássio anidro, sofre adição nucleofílica 1,2 ao grupo nitrilo da cromona-3-carbonitrilo **41**, seguida de ciclização e isomerização originando a 2-azirina **42** (Esquema 1.12).^[12]



Esquema 1.12

Heterociclos com quatro membros

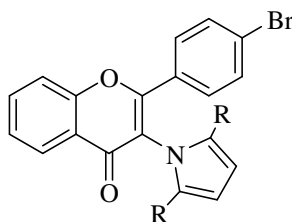
Os derivados **43a,b** por tratamento com *N*-aróilalanina em diclorometano e contendo cloreto de clorossulfonilmetileno(dimetil)amônio origina as azetidin-2-onas **44a** (85-90%) e **44b** (80-85%) (Esquema 1.13).^[12]



Esquema 1.13

Heterociclos com cinco membros

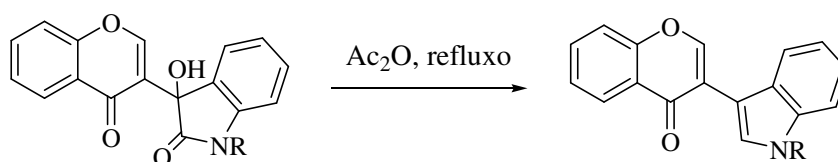
A maioria dos compostos do tipo cromona substituída em C-3 com um heterociclo, envolvem anéis de cinco membros.^[12] Por exemplo, a 3-amino-2-(4-bromofenil)cromona condensa com o 2,4-dimetoxitetra-hidrofurano ou com a 2,5-hexadiona, em anidrido acético em refluxo, originando as 3-(pirrol-1-il)flavonas **45a** e **45b**, respectivamente (Figura 1.1).^[12]



45a R = H, 28%
b R = Me, 28%

Figura 1.1

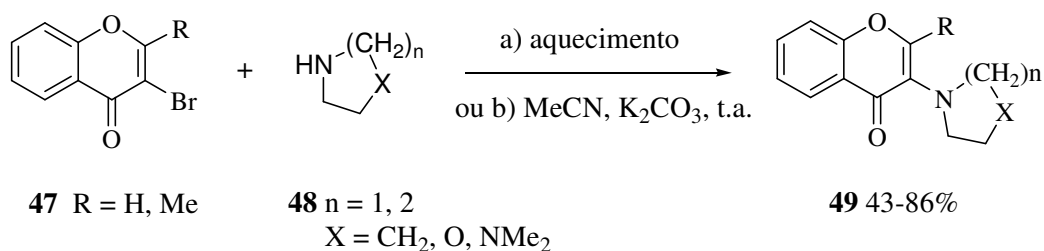
A condensação da cromona com a isatina ou a 1-alquilisatina catalisada por trietilamina em metanol à temperatura ambiente origina o indol **46** (78-85%), que por refluxo em anidrido acético fornece o sistema 3-(indol-3-il)cromona (Esquema 1.14).^[12]



46 R = H, 78%
R = Me, 85%
R = PhCH₂, 83%

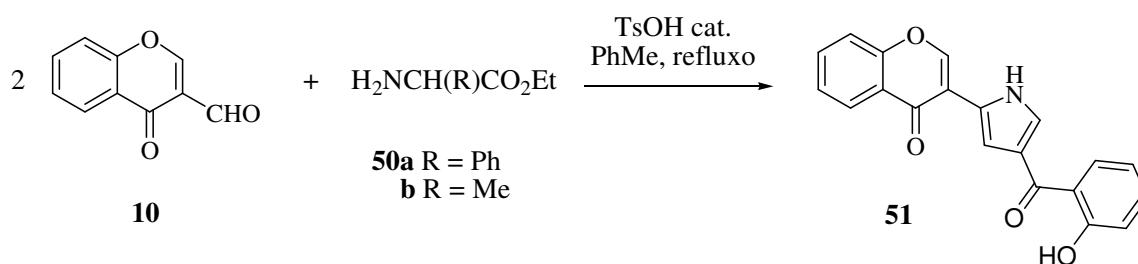
Esquema 1.14

Têm vindo a ser desenvolvidas estratégias para a síntese de heterociclos com a estrutura geral **49**.^[12] Estes compostos podem ser obtidos a partir da 3-cloro(ou bromo)cromona apropriada **47** quando se aquece ou trata com K₂CO₃ em acetonitrilo à temperatura ambiente com a pirrolidina **48** (Esquema 1.15).^[12]



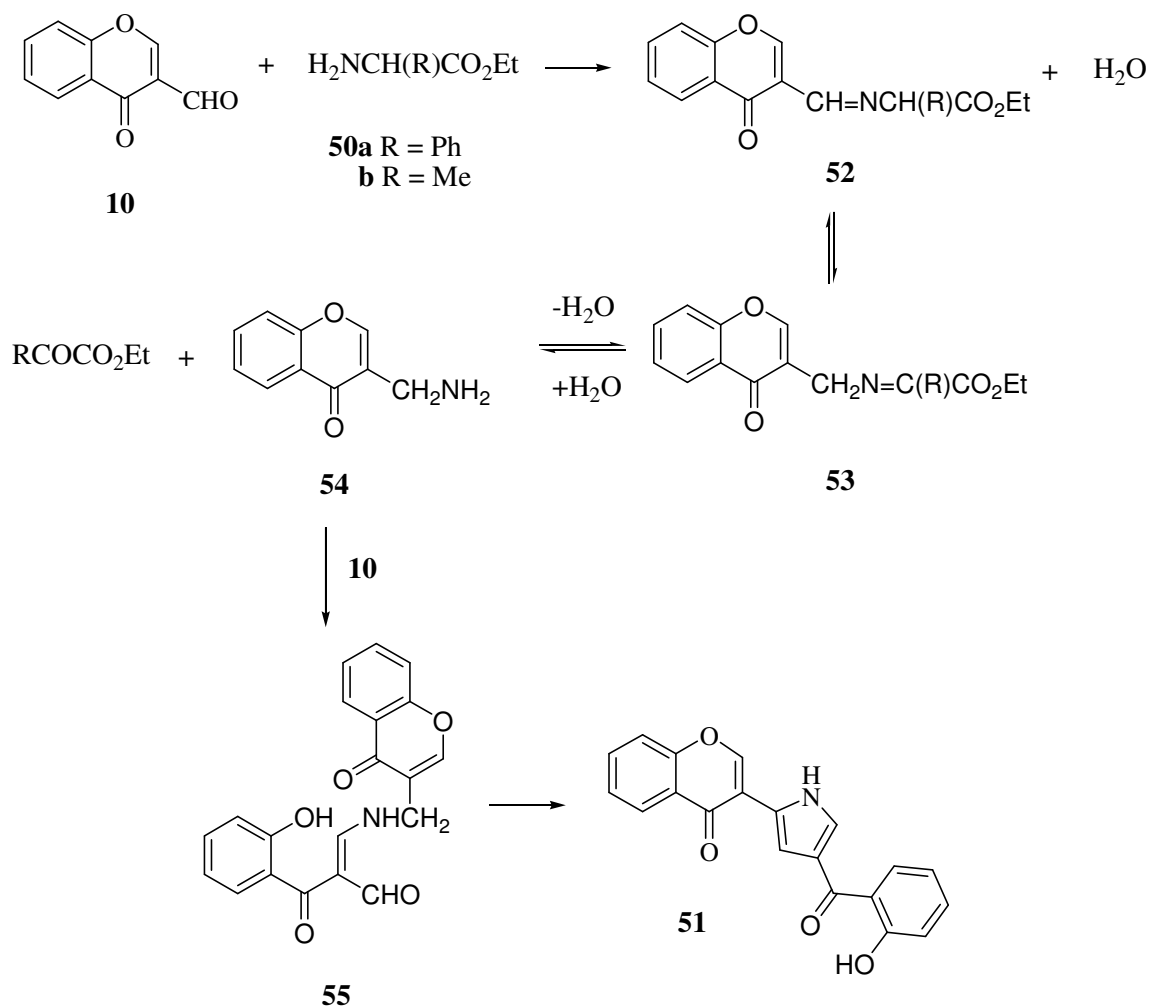
Esquema 1.15

Um composto com estrutura similar a **49**, o pirrol **51**, foi obtido em rendimento moderado (39-44%) por reacção da cromona-3-carbaldeído **10** com 2-amino-2-feniletanoato de etilo **50a** ou com 2-aminopropanoato de etilo **50b**, em tolueno a refluxo, contendo uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfónico (Esquema 1.16).^[12]



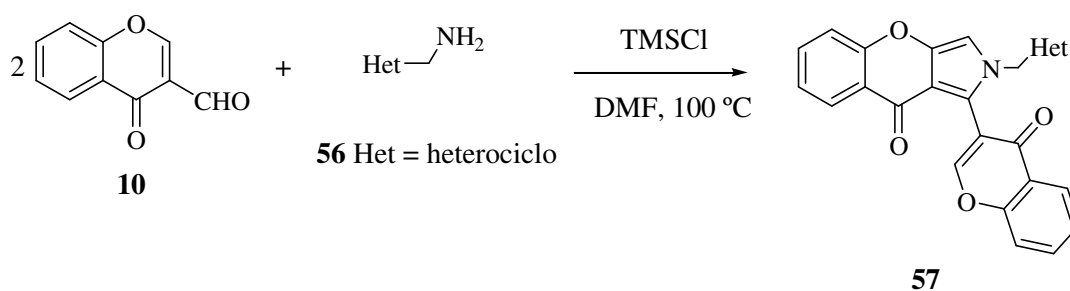
Esquema 1.16

A formação de **51** pode ser explicada pela condensação entre o aldeído **10** e a amina **50** originando **52**, seguido de hidrólise de **53** fornecendo **54**. A interacção de **54** com uma segunda molécula de **10** origina **55** que cicliza no pirrol **51** (Esquema 1.17).^[12]



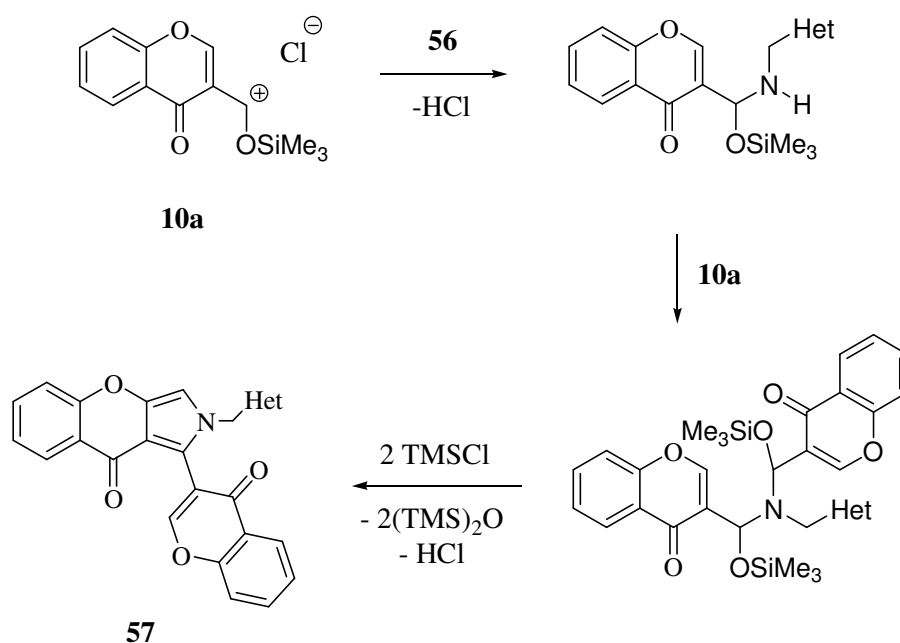
Esquema 1.17

Um estudo recente descreveu um procedimento simples e versátil para a síntese de 5-hetaril-3-(2-hidroxibenzoil)-1*H*-pirróis **57**. O método envolve a reacção da cromona-3-carbaldeído **10** com hetarilaminas **56** (na proporção de 2:1), em DMF a 100 °C e na presença de TMSCl, com rendimentos de 54-64% (Esquema 1.18).^[24]



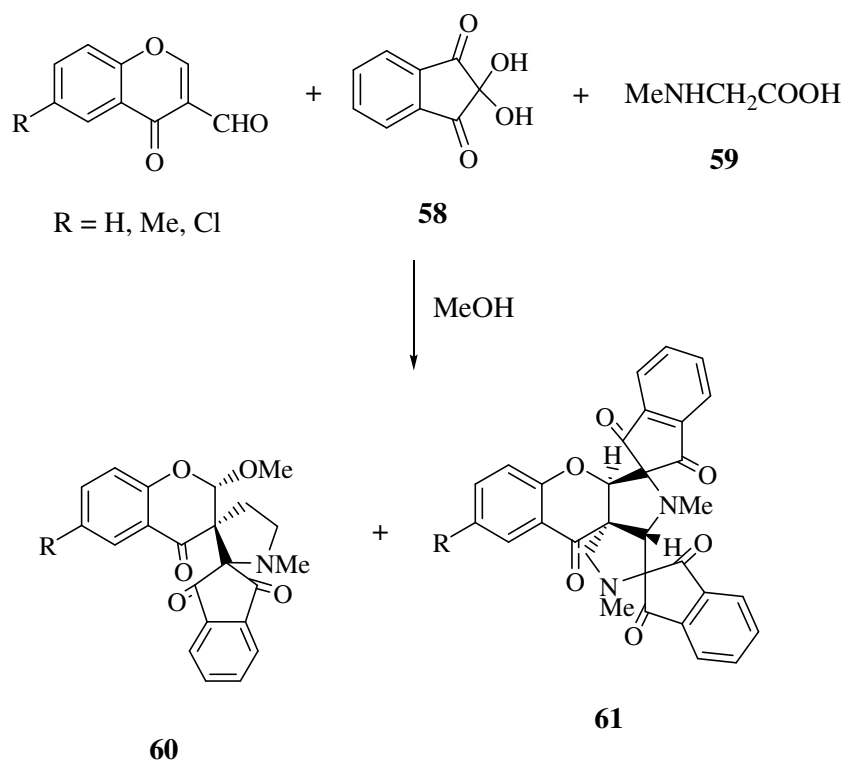
Esquema 1.18

O autor propôs um possível mecanismo para a obtenção de **57**. Um possível passo da reação envolve a activação do grupo aldeído de **10** com TMSCl originando o intermediário **10a**. A alquilação da amina primária **56** com duas moles de **10a** fornece um intermediário que, por eliminação de TMSOH e fecho de anel intramolecular do anel de pirrol, origina **57** (Esquema 1.19).



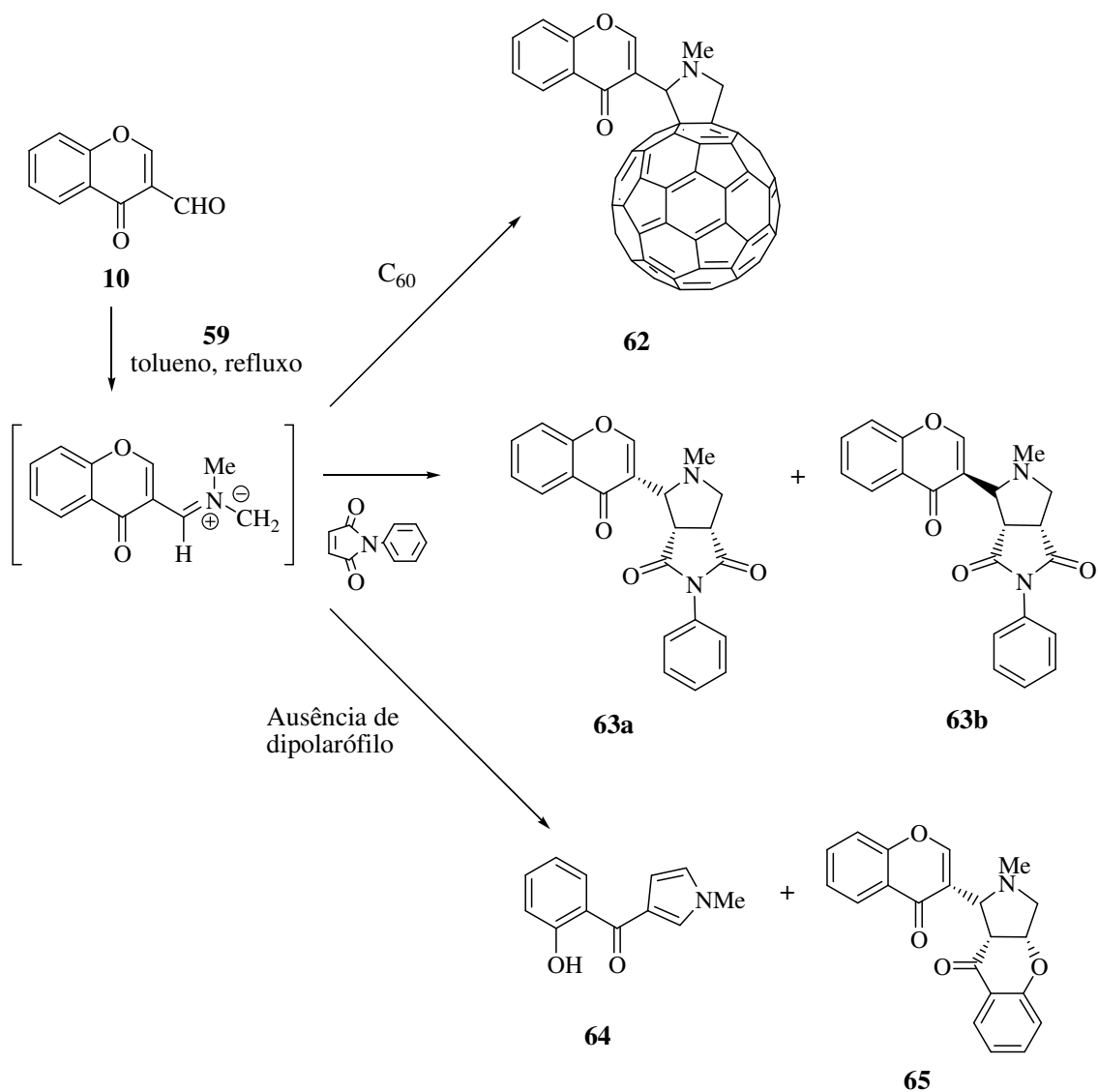
Esquema 1.19

Em 2008, Bandyopadhyay *et al.*^[25] descreveram a síntese de várias diespiropirrolidinas **60** e **61** partindo também da cromona-3-carbaldeído. Esta foi utilizada como dipolarófilo e a sarcosina **59** e ninidrina **58** como precursores do ileto de azometino. O ileto de azometino formado sofre uma reação de cicloadição 1,3-dipolar regioselectiva com a cromona-3-carbaldeído e origina a diespirocromanopirrolidina **61** (14-17%) envolvendo uma reação de três componentes, enquanto que o mesmo ileto de azometino reage com a cromona-3-carbaldeído na presença de paraformaldeído em metanol originando a diespirocromanoindanopirrolidina **60** (15-26%) envolvendo uma reação de cinco componentes (Esquema 1.20).



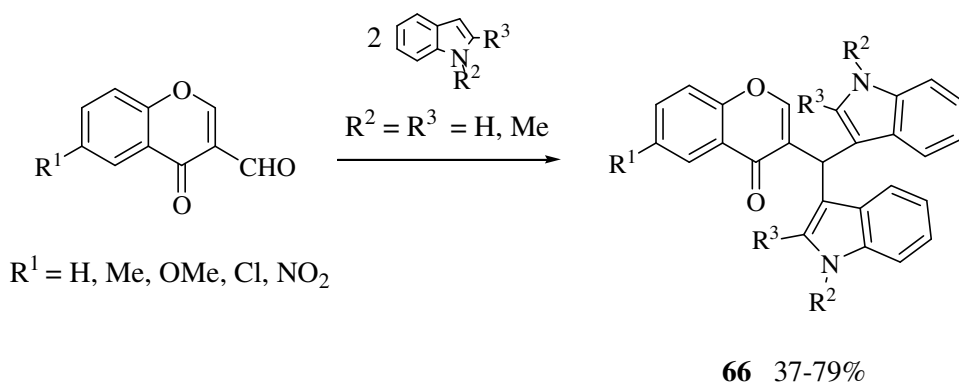
Esquema 1.20

Outra alternativa para a obtenção do núcleo cromona ligado pela posição 3 a um heterociclo nitrogenado foi publicado por Silva *et al.*^[26, 27] Este estudo envolveu a reactividade do ileto de azometino gerado *in situ* a partir da reacção da cromona-3-carbaldeído **10** com um aminoácido, a *N*-metilglicina **59**. Estes autores verificaram que, na ausência de dipolarófilo, este ileto de azometino sofre 1,5-electrociclização originando o 3- ou 4-(2-hidroxibenzoil)pirrol **64**. Na presença de dipolarófilo, estes iletos conseguem participar em reacções de cicloadição 1,3-dipolar e originam cromonilpirrolidinas **62**, **63a** e **63b** (Esquema 1.21).



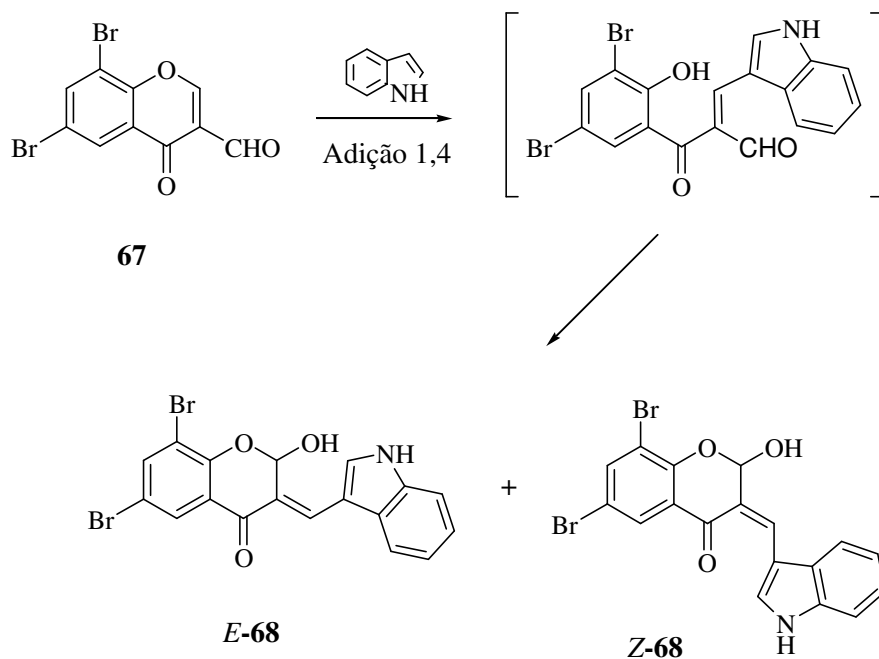
Esquema 1.21

Sosnovskikh *et al.*^[28, 29] reportaram a síntese de derivados de 3-[bis(indol-3-il)metil]cromona **66** a partir da reacção da cromona-3-carbaldeído com indóis em bons rendimentos (37-79%) (Esquema 1.22).



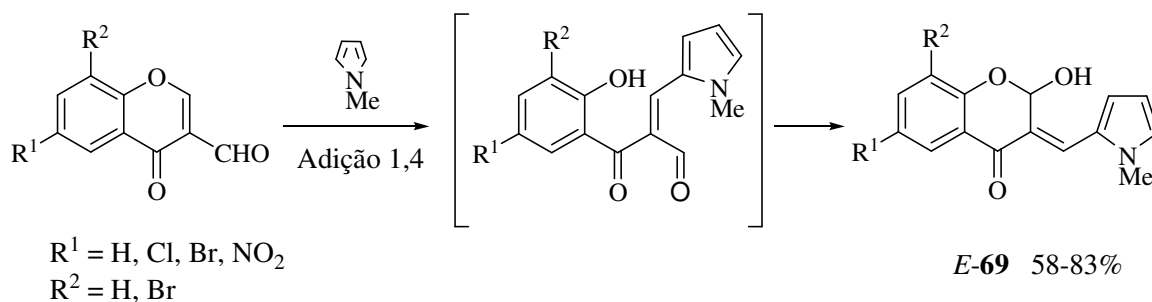
Esquema 1.22

Quando Sosnovskikh *et al.*^[29] aplicaram o mesmo procedimento à reacção de 6,8-dibromocromona-3-carbaldeído **67** com o indol, ocorreu exclusivamente adição-1,4, seguida de ciclização originando a mistura de (*E*)-**68** e (*Z*)-**68** (Esquema 1.23). Derivados similares ao composto **68** também foram descritos pelo mesmo autor numa publicação anterior, seguindo um método diferente.^[30]



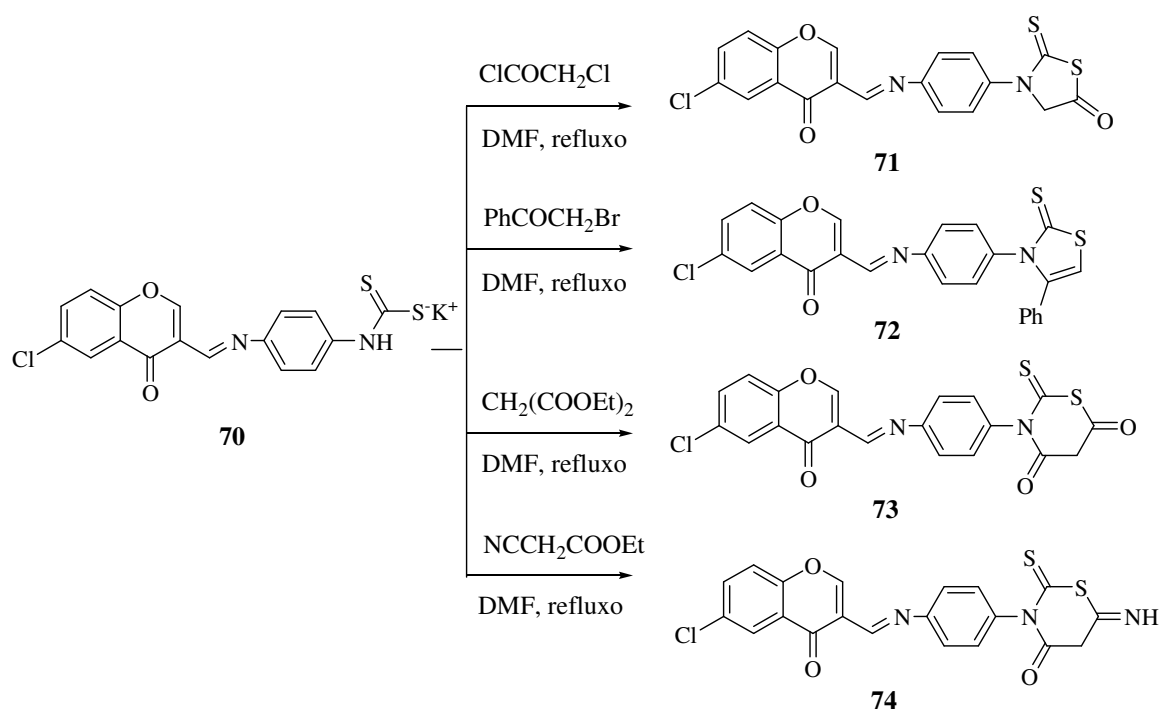
Esquema 1.23

A reacção da cromona-3-carbaldeído com o *N*-metilpirrol, nas mesmas condições, originou adição-1,4 seguido de ciclização fornecendo exclusivamente (*E*)-2-hidroxi-3-(1-metilpirrol-2-ilmetileno)-4-cromanonas *E*-**69** em bons rendimentos (58-83%) (Esquema 1.24).^[29]



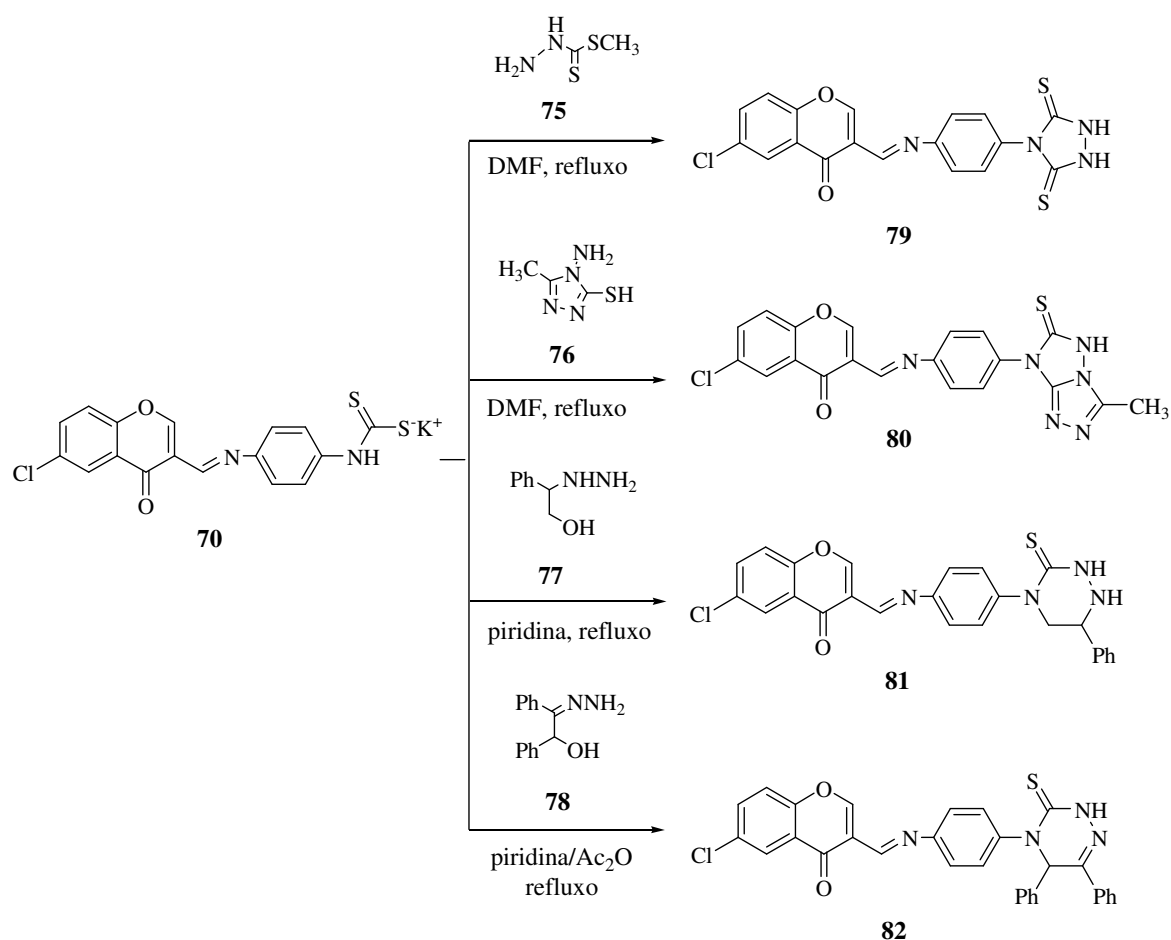
Esquema 1.24

De acordo com Ali,^[13] a reacção do sal de potássio do derivado de ácido carbamoditióico **70** com alguns eletrófilos, em DMF em refluxo, origina os derivados 2-tioxo-1,3-tiazóis **71-72** e 2-tioxo-1,3-tiazinas **73-74** (Esquema 1.25).



Esquema 1.25

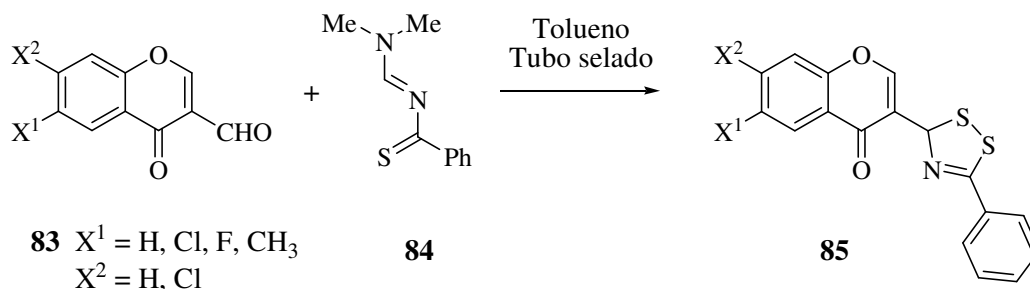
A heterociclização do composto **70** com os compostos mercaptoaminados **75** e **76** e/ou os derivados de hidrazina **77** e **78** originou os 3-tioxo-1,2,4-triazóis **79** e **80** e 3-tioxo-1,2,4-triazinas **81** e **82**, respectivamente (Esquema 1.26).^[13]



Esquema 1.26

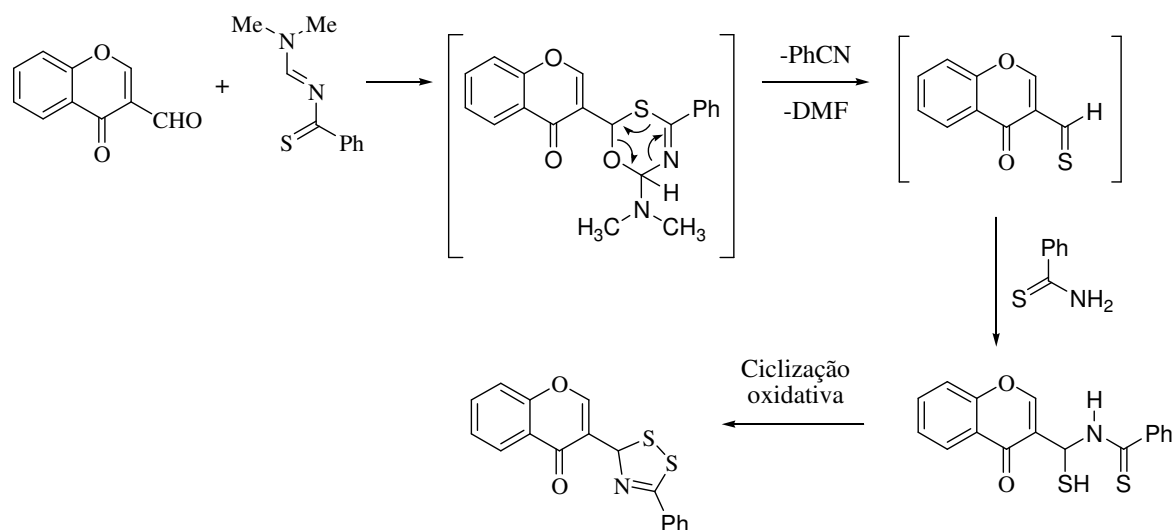
A avaliação da actividade fungicida dos compostos **71-74** e **79-82** contra três espécies de fungos, nomeadamente *Alternaria alternata*, *Aspergillus niger* e *Aspergillus flavus*, revelou que estes compostos apresentam moderada a alta inibição do crescimento destes micróbios.^[13]

Tendo em conta a potencial actividade antifúngica e antibacteriana de moléculas contendo a unidade de ditiazol, Raj *et al.*^[31] descreveram a síntese de derivados de 1,2,4-ditiazóis. Para tal, fez reagir cromonas-3-carbaldeídos substituídas **83** com 2-fenil-4-dimetilamino-1-tia-3-aza-1,3-dieno **84** ou tiobenzamidas originando 3-(5-fenil-3H-[1,2,4]ditiazol-3-il)cromen-4-onas **85** em altos rendimentos (70-74%) (Esquema 1.27).



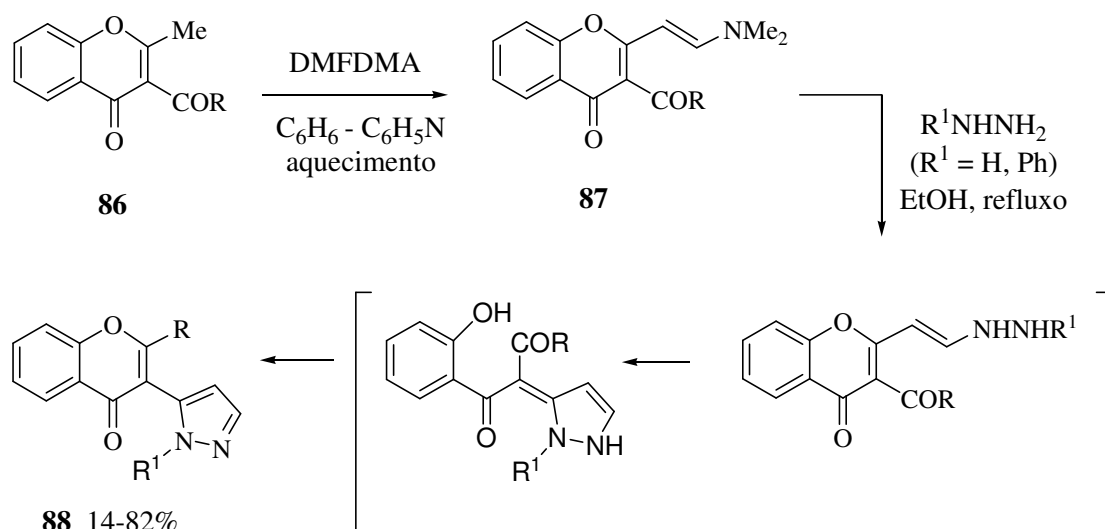
Esquema 1.27

Raj *et al.*^[31] apresentaram um mecanismo possível para a obtenção de **85** (Esquema 1.28). O primeiro passo envolve a tionação da cromona, o qual pode ocorrer tanto pela reacção com o tioazadieno ou com a tiobenzamida; esta última pode ser gerada pela hidrólise do tioazadieno. O segundo passo envolve a reacção da cromona-3-tiocarbaldeído formada com uma molécula de tiobenzamida, seguida de ciclização oxidativa.



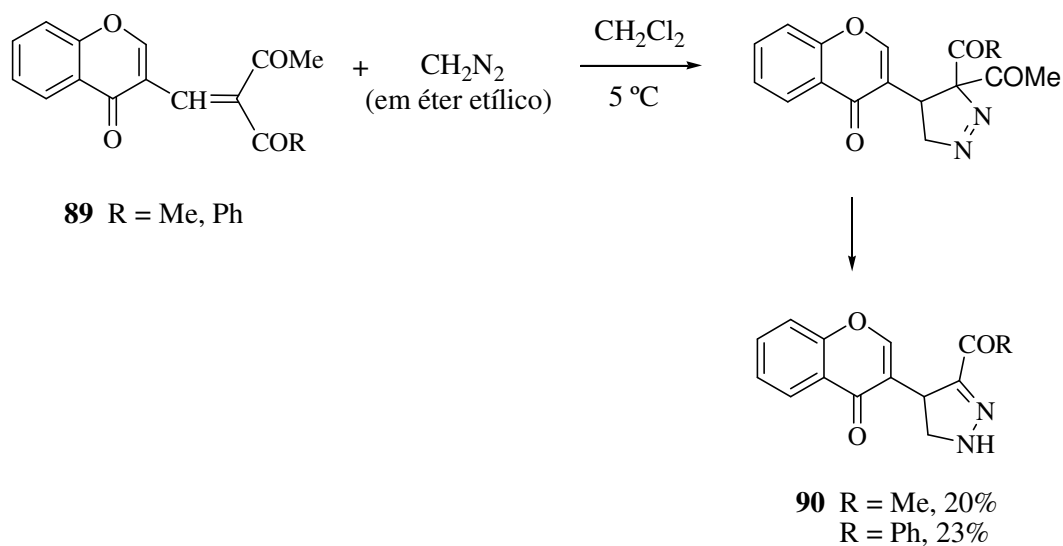
Esquema 1.28

Existem também publicações sobre a síntese de moléculas que apresentam o núcleo cromona ligado por C-3 a um anel de cinco membros contendo dois átomos de azoto. A 3-acil-2-metilcromona **86** ($R = \text{H, Me, Ph}$) por aquecimento com dimetilformamida dimetilacetal (DMFDMA) numa mistura de benzeno e piridina origina a enamina **87**. A reacção desta com hidrazina ou fenil-hidrazina em metanol a refluxo origina o pirazol **88** (Esquema 1.29). Outro exemplo é o pirazol **88** ($R = \text{NH}_2$) obtido a partir da enamina **86** (substituindo COR por CN) em condições reaccionais similares às descritas anteriormente.^[12]



Esquema 1.29

Foram reportadas várias 3-(pirazol-4-il)cromonas a partir do tratamento de substratos olefínicos dissolvidos em diclorometano com um excesso do diazoalcano em éter etílico a 5 °C (Esquema 1.30).^[12] Nesta reacção, ocorre cicloadição 1,3-dipolar do diazometano com **89** originando um intermediário que sofre desacetilação catalisada por base (funcionando ele próprio ou o diazometano como base) originando **90**. Exemplos adicionais descritos na literatura^[12] de pirazóis e pirazolinas ligados ao núcleo cromona encontram-se na Figura 1.2.



Esquema 1.30

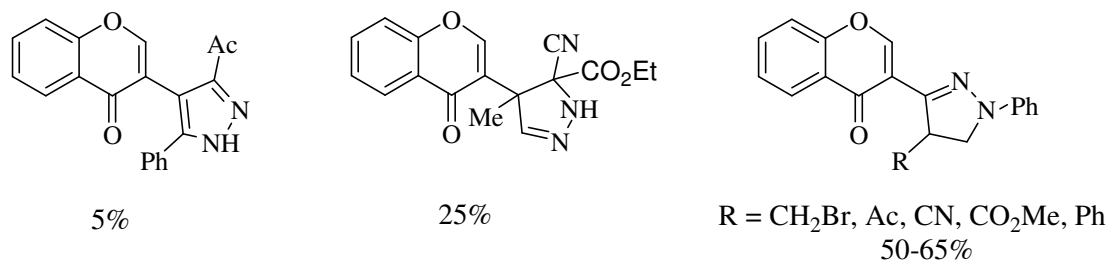
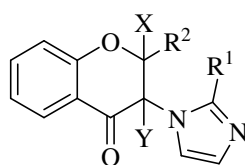
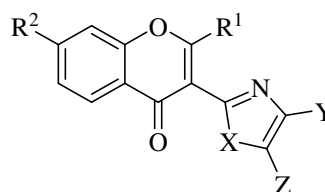


Figura 1.2

Existem algumas estratégias que permitem a síntese de vários derivados de imidazóis ligados ao núcleo cromona na posição 3.^[12] Algumas dessas moléculas estão apresentadas na Figura 1.3.



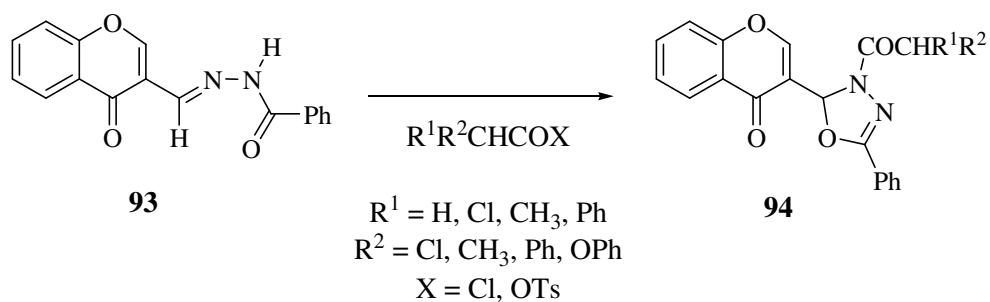
- 91a** X = Y = H
R¹ = H, Me; R² = H, Me, Ph
b XY = ligação
R¹ = H; R² = H, Me, Ph



- 92a** Y = Z = H; X = NH, NMe
R¹ = Me, Ph; R² = H
b YZ = CH=CH-CH=CH; X = NH, NMe
R¹ = H, Me, CF₃; R² = OH, OAc, O₂CF₃

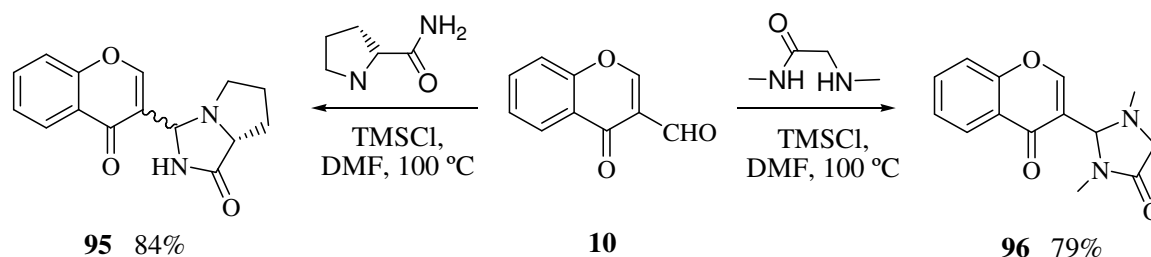
Figura 1.3

Recentemente, Tsoleridis *et al.*^[32] estudaram a reação da cromona-3-carbaldeído-*N*-benzoil-hidrazona **93** com cetenos, preparados *in situ* por desidro-halogenação dos correspondentes cloretos de ácido ou de um anidrido misto na presença de trietilamina. Em todos os casos, 2-(cromona-3-il)-5-fenil-2,3-di-hidro-1,3,4-oxadiazóis **94** foram isolados com rendimentos entre 40 a 80% (Esquema 1.31).



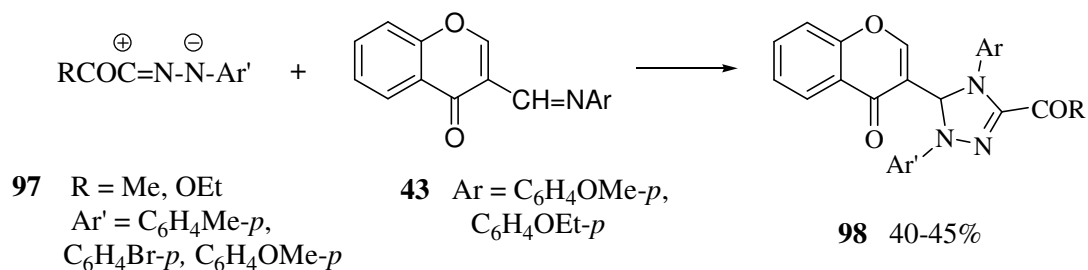
Esquema 1.31

Outro estudo recente mostrou que a reação da cromona-3-carbaldeído com N^1,N^2 -dimetilglicinamida ou L-prolinamida através de uma recicização [4+1] origina os compostos **96** (79%) e **95** (84%), respectivamente (Esquema 1.32).^[24]



Esquema 1.32

Alguns autores focaram-se no acoplamento de unidades de cromona a triazóis ou tetrazóis. A nitrilimina **97** sofre cicloadição [3+2] à imina **43** e origina a 1,2,4-triazolina **98** em rendimento moderado (40-45%) (Esquema 1.33).^[12]



Esquema 1.33

A 3-(tetrazol-1-il)cromona **99a,b** (Figura 1.4) é obtida através da reacção da 3-aminocromona apropriadamente substituída na posição 2 com azida de sódio e ortoformato de etilo em ácido acético, com rendimentos de 64 e 54%, respectivamente.^[12] Os tetrazóis **99c,d** (Figura 1.4) foram obtidos através da reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre a 3-cianoflavona adequada e a azida de tributilestanho (TBTA), em 1,2-dimetildioxirano ou diglime, com rendimentos de 53 e 67%, respectivamente.^[33]

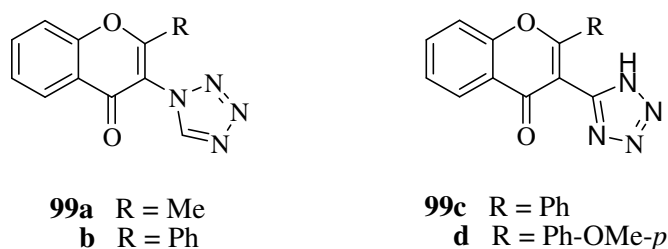


Figura 1.4

O tratamento da cromona-3-carbonitrilo com azida de sódio em THF contendo AlCl_3 origina o tetrazol **100a**. Este tetrazol por tratamento com NaOH sofre abertura do anel pirano e subsequente desformilação originando o 5-(2-hidroxifenacil)tetrazol, o qual por acetilação (Ac_2O , Δ) forma o tetrazol **100b**. O tetrazol **100a** reage com *t*-butanol em ácido trifluoroacético e na presença de 95% de H_2SO_4 originando o tetrazol alquilado **101** (Figura 1.5).^[12]

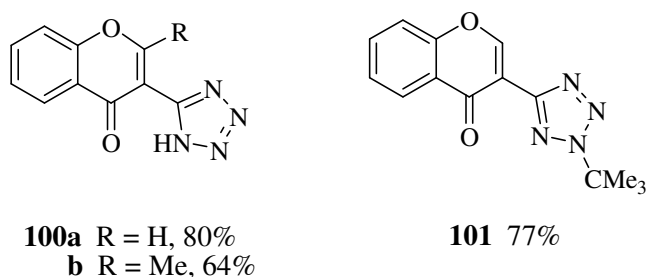
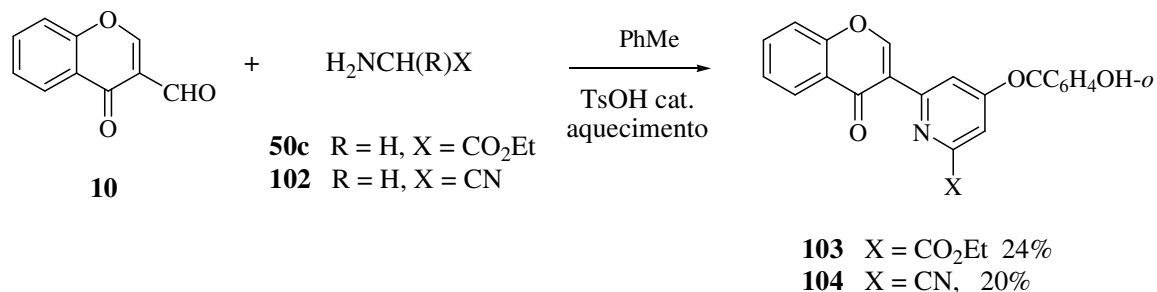


Figura 1.5

Heterociclos com seis membros

Existem também publicações que descrevem a síntese de unidades de cromona ligadas a heterociclos com seis membros contendo um ou dois átomos de azoto.^[12] A interacção da cromona-

3-carbaldeído **10** com 2-amino-2-etanoato de etilo **50c** origina a cromona ligada à piridina **103** e com 2-aminoetanonitrilo **102** produz a piridina **104** (Esquema 1.34).^[12]



Esquema 1.34

A reacção de 2',4'-di-hidroxi- ω -(piridin-2-il)acetofenona **105a** com ortoformato de etilo ou anidrido fórmico acético sofre fecho de anel e origina a cromona **106a** (80%); quando se faz reagir **105a** na presença de anidrido acético em piridina a refluxo e contendo uma quantidade catalítica de piperidina origina a cromona **106b** (Figura 1.6). A reacção da di-hidroxiacetofenona **105b** com ortoformato de etilo ou anidrido acético a refluxo origina as cromonas **106a** e **106b** em bom rendimento (80-86%) (Figura 1.6).^[12]

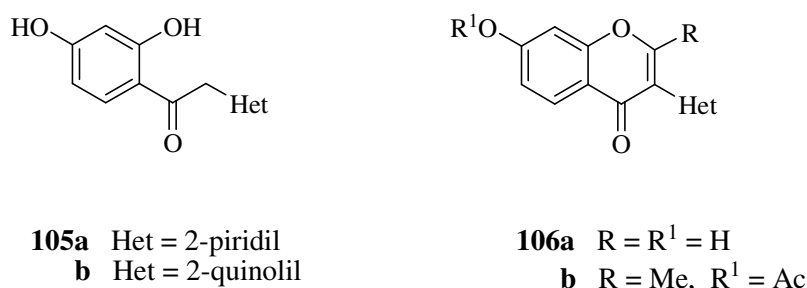
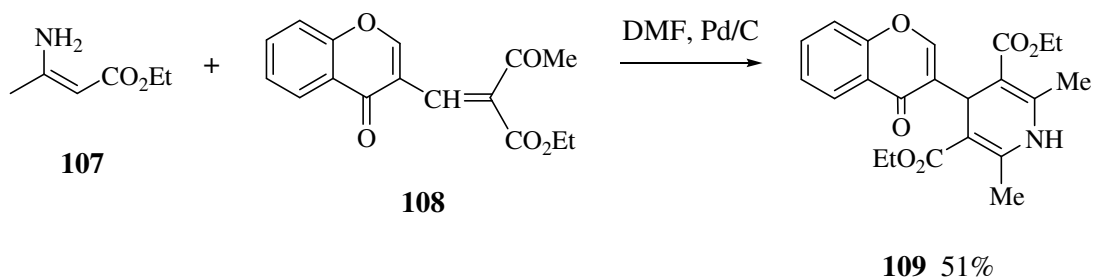


Figura 1.6

A di-hidropiridina **109** é obtida pelo aquecimento de uma mistura de **107** e **108**, dissolvida em DMF, sendo suavemente desidrogenada por paládio em carvão activado (Esquema 1.35).^[12]



Esquema 1.35

Encontram-se também descritos na literatura alguns derivados de pirimidinas.^[12] A 2-amino-4-(cromon-3-il)pirimidina **110a-c** (Figura 1.7) pode ser obtida através da reacção da enamina **87** (R = H, Me, Ph) com carbonato de guanidina, em etanol a refluxo.^[12]

Vários métodos foram também descritos para a síntese da pirimidina **111**.^[12] Por exemplo, a reacção da 2-aminocromona-3-carbaldeído com a cromona-3-carbonitrilo na presença de NH_4OAc em ácido acético a refluxo, origina a cromona ligada à pirimidina **111** (Figura 1.7).^[12]

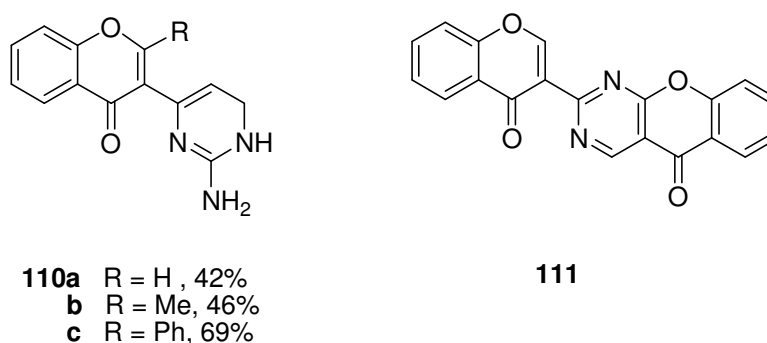
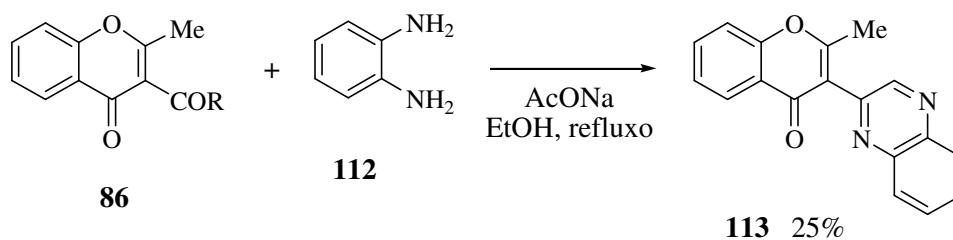


Figura 1.7

A condensação da 3-bromoacetil-2-metilcromona **86** (R = CH_2Br) com *o*-fenilenediamina **112**, em etanol a refluxo e contendo AcONa , seguida de oxidação pelo ar origina a quinoxalina **113** (Esquema 1.36).^[12]



Esquema 1.36

A condensação da cromona-3-carbaldeído com 1-(2-aminofenil)pirrol catalisada por ácido acético conduz à formação da pirrolo[1,2-*a*]quinoxalina **114** em bom rendimento (86%)(Figura 1.8).^[12]

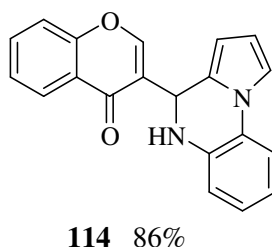
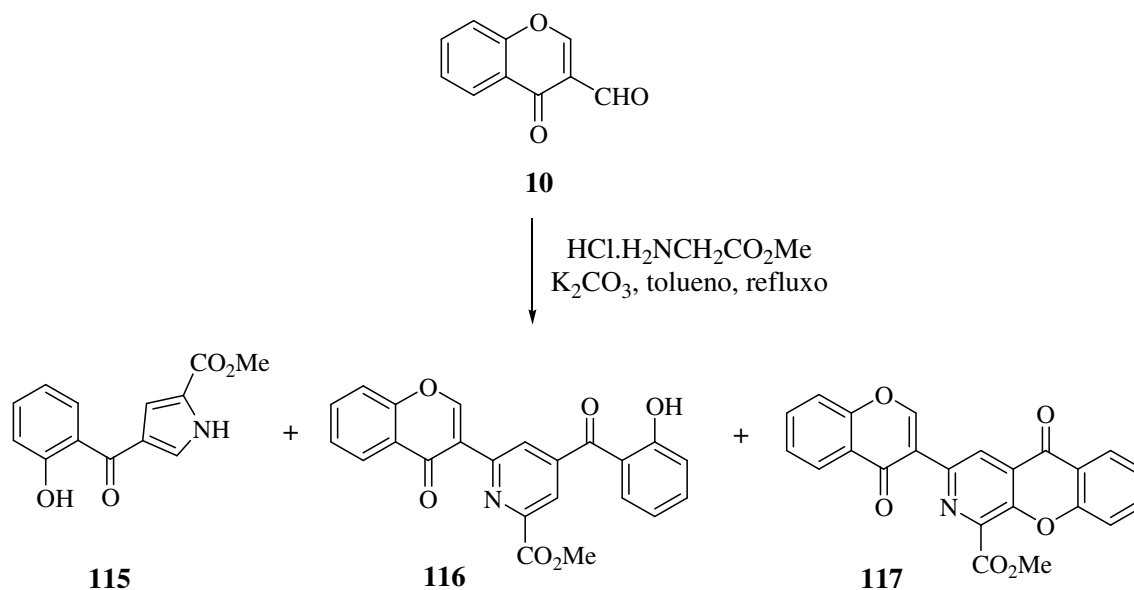


Figura 1.8

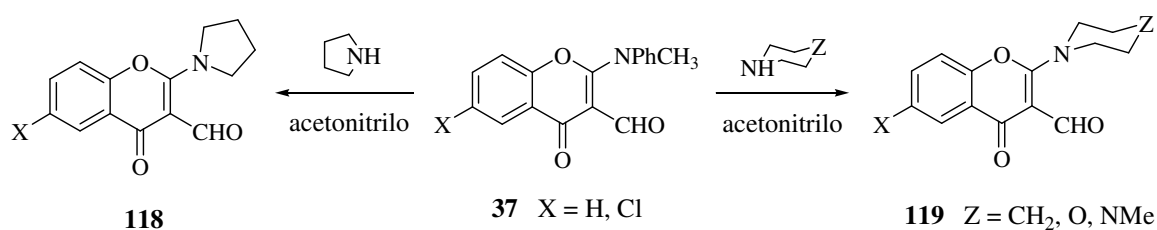
Desenvolvimentos recentes, mostraram que a reacção da cromona-3-carbaldeído **10** com glicinato de metilo, em tolueno a refluxo e na presença de carbonato de potássio, origina uma mistura de derivados de pirrol **115** (8%), piridina **116** (21%) e 3-aza-9-xantenona **117** (12%) (Esquema 1.37).^[26]



Esquema 1.37

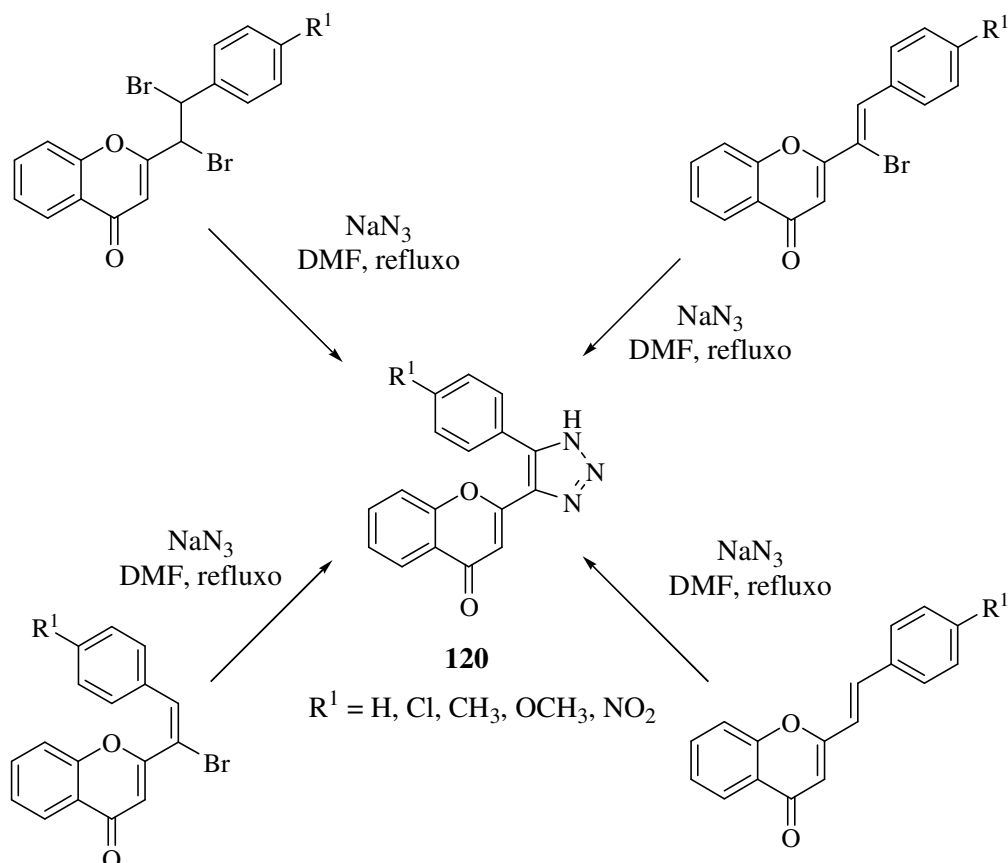
1.1.3 Heterociclos nitrogenados ligados na posição 2 da cromona

De acordo com Ishar *et al.*,^[17] a reacção da cromona-3-carbaldeído adequadamente substituída **37** com algumas aminas cíclicas como a pirrolidina, piperidina, morfolina e *N*-metilpiperazina, em acetonitrilo, origina as cromonas-3-carbaldeídos substituídas em C-2 **118** (90-91%) e **119** (90-94%) (Esquema 1.38).



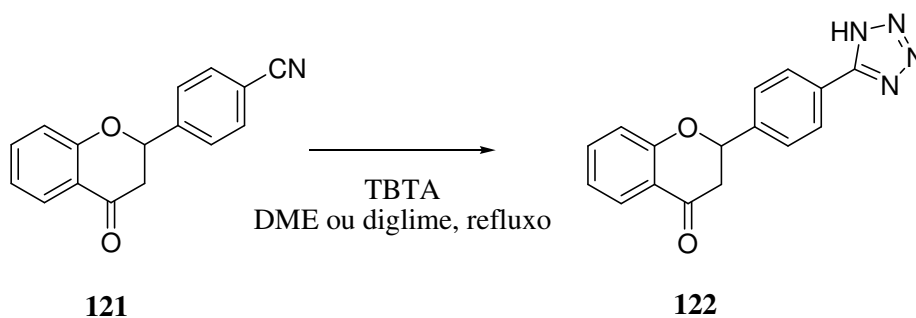
Esquema 1.38

Silva *et al.*^[34] reportaram a síntese de alguns 4(5)-aril-5(4)-(cromon-2-il)-1,2,3-triazóis **120**, a partir da reacção de cicloadição 1,3-dipolar de 2-(2-aril-1,2-dibromoetil)cromonas, 2-(α -bromoestiril)cromonas e 2-estirilcromonas com azida de sódio, em DMF, em bons rendimentos (Esquema 1.39).



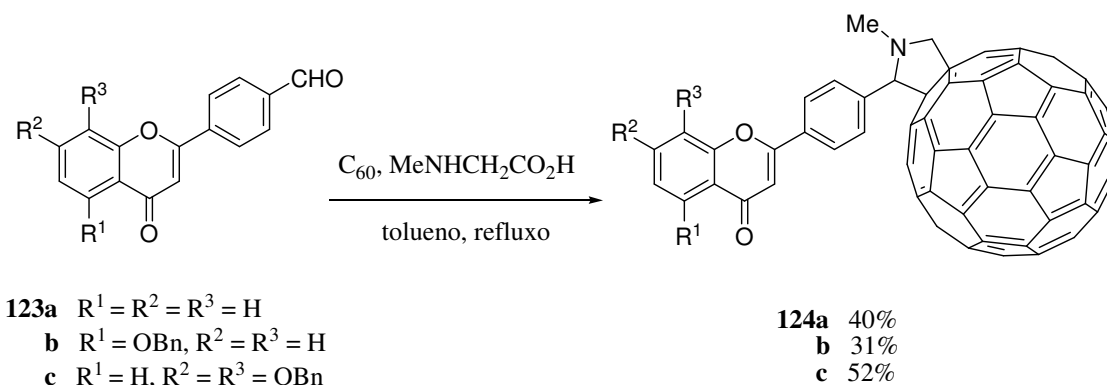
Esquema 1.39

Investigações desenvolvidas por Patonay *et al.*^[33] permitiram a obtenção de um tetrazol ligado a uma flavanona. O tetrazol **122** foi obtido através da reacção de cicloadição 1,3-dipolar do composto **121** e TBTA, em 1,2-dimetoxietano (DME) ou diglime, com rendimento de 72% (Esquema 1.40).



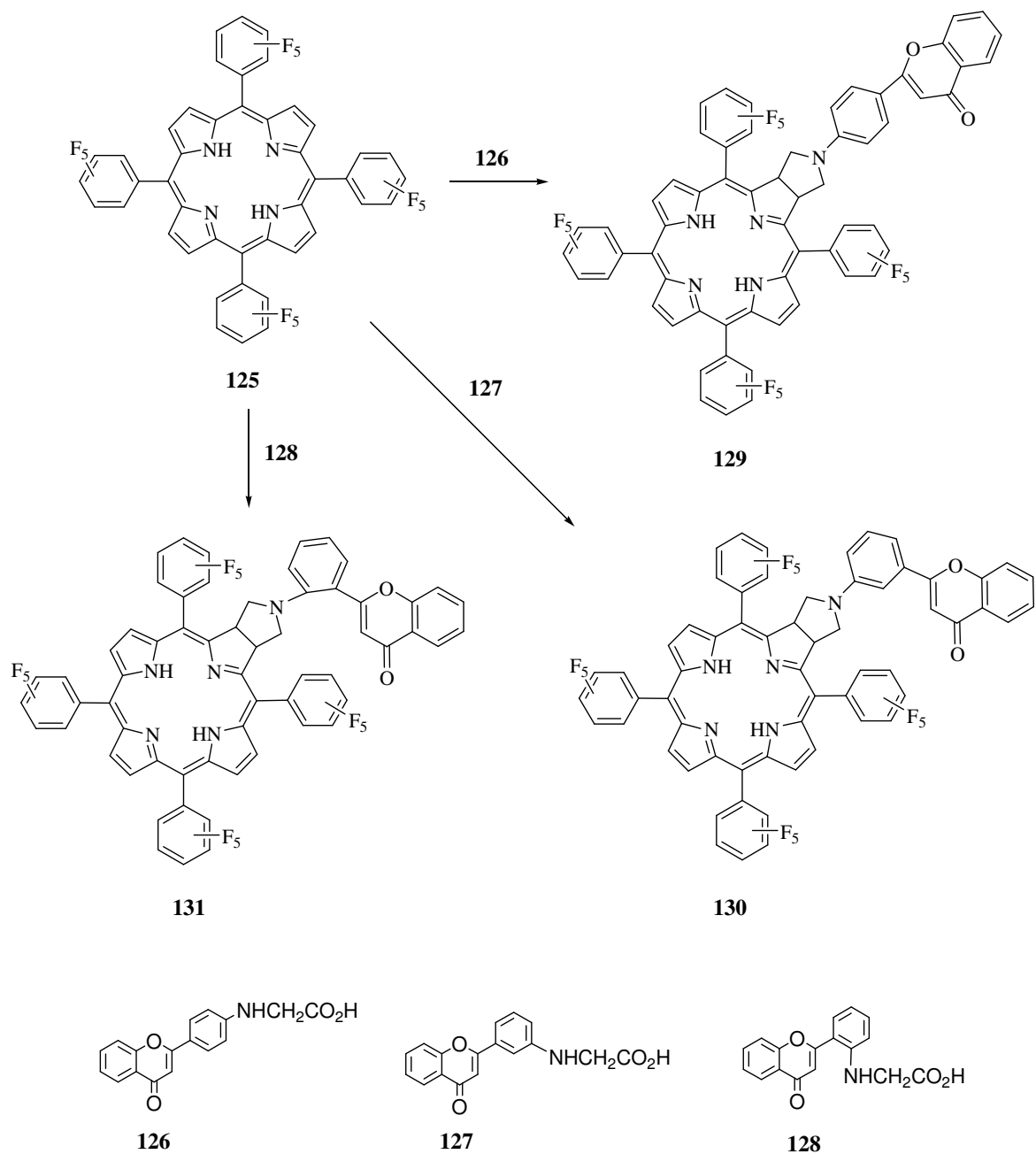
Esquema 1.40

Outros autores descreveram a funcionalização de flavonas através de reacções de cicloadição 1,3-dipolar obtendo díades de flavona-heterociclos nitrogenados.^[27, 35, 36] Tomé *et al.*^[27, 35] focaram-se na síntese de díades de flavona-fulereo **124** através de reacções de cicloadição 1,3-dipolar. Os compostos foram sintetizados a partir da flavona-4'-carbaldeído **123** via reacção de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino (gerado *in situ* a partir da reacção do grupo formilo da flavona-4'-carbaldeído com a *N*-metilglicina) ao fulereo C₆₀ (Esquema 1.41).



Esquema 1.41

No grupo de Química Orgânica e Produtos Naturais da Universidade de Aveiro foram realizados estudos de reactividade de porfirinas e iletos de azometino derivados da *N*-cromonilfenilglicina. Foram preparadas clorinas **129-131** resultantes do acoplamento da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126**, da *N*-[3-(cromon-2-il)fenil]glicina **127** e da *N*-[2-(cromon-2-il)fenil]glicina **128** a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina **125** via reacção de cicloadição 1,3-dipolar em moderados rendimentos (22-57%) (Esquema 1.42).^[36]



Esquema 1.42

1.2 Enquadramento do trabalho desenvolvido nesta dissertação

Como se pode ver ao longo deste capítulo, existe um grande número de estudos envolvendo a funcionalização de cromonas simples com unidades heterocíclicas, permitindo a síntese de díades cromona-heterociclo. No entanto, até ao presente, e que seja do nosso conhecimento, a

funcionalização de flavonas permitindo a obtenção de díades de flavona-heterociclo nitrogenado é um campo pouco explorado.

Encontra-se na literatura uma vasta lista de flavonas sintéticas e naturais que exibiram excelentes actividades biológicas.^[5] Também existem publicações que comprovam que compostos heterocíclicos nitrogenados apresentam um largo espectro de aplicações biológicas.^[8] Acreditando na potencial actividade biológica dos compostos resultantes da combinação de flavonas com compostos heterocíclicos nitrogenados e, tendo em conta o estudo iniciado no nosso grupo de investigação,^[36] estabeleceram-se dois objectivos:

- 1) Testar a reactividade da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina^[37] em reacções de cicloadição 1,3-dipolar;
- 2) Sintetizar novas díades de flavonas-compostos heterocíclicos nitrogenados, através do acoplamento da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com diversos dipolarófilos via reacção de cicloadição 1,3-dipolar, estudando condições de aquecimento clássico e irradiação com microondas.

CAPÍTULO 2:
REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

CAPÍTULO 2 REACÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

As reacções de cicloadição 1,3-dipolar são muito bem sucedidas na síntese de compostos heterocíclicos,^[38] sendo já utilizadas em quase todas as áreas da química, incluindo, química de materiais^[39] e descoberta de drogas.^[40]

O papel que estas reacções desempenham na química orgânica é de enorme importância, permitindo mesmo em alguns casos, sintetizar moléculas que de outra maneira seriam muito difíceis ou mesmo impossíveis de sintetizar. Por outro lado, o facto de permitirem o uso de condições suaves bem como o grau de estereosselectividade são factores que exaltam a importância destas reacções na química orgânica e, em particular, na síntese de muitos compostos naturais ou sintéticos.

2.1 Reacções de cicloadição 1,3-dipolar

A reacção de cicloadição 1,3-dipolar [3+2] é uma reacção onde dois compostos orgânicos, o dipolarófilo, **132**, e o 1,3-dipolo (ou ileto), **133**, se combinam para formar um heterociclo de cinco membros **134** (Figura 2.1). A reacção é semelhante à reacção de Diels-Alder onde o dieno e o dienófilo formam um anel de seis membros. Partindo de compostos simples, a reacção de cicloadição 1,3-dipolar pode fornecer muitos heterociclos com estrutura complexa, contendo múltiplos centros assimétricos. Portanto, esta reacção é frequentemente usada como a chave para a síntese de muitos produtos naturais e farmacêuticos.

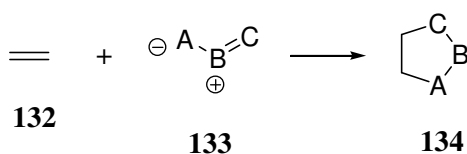
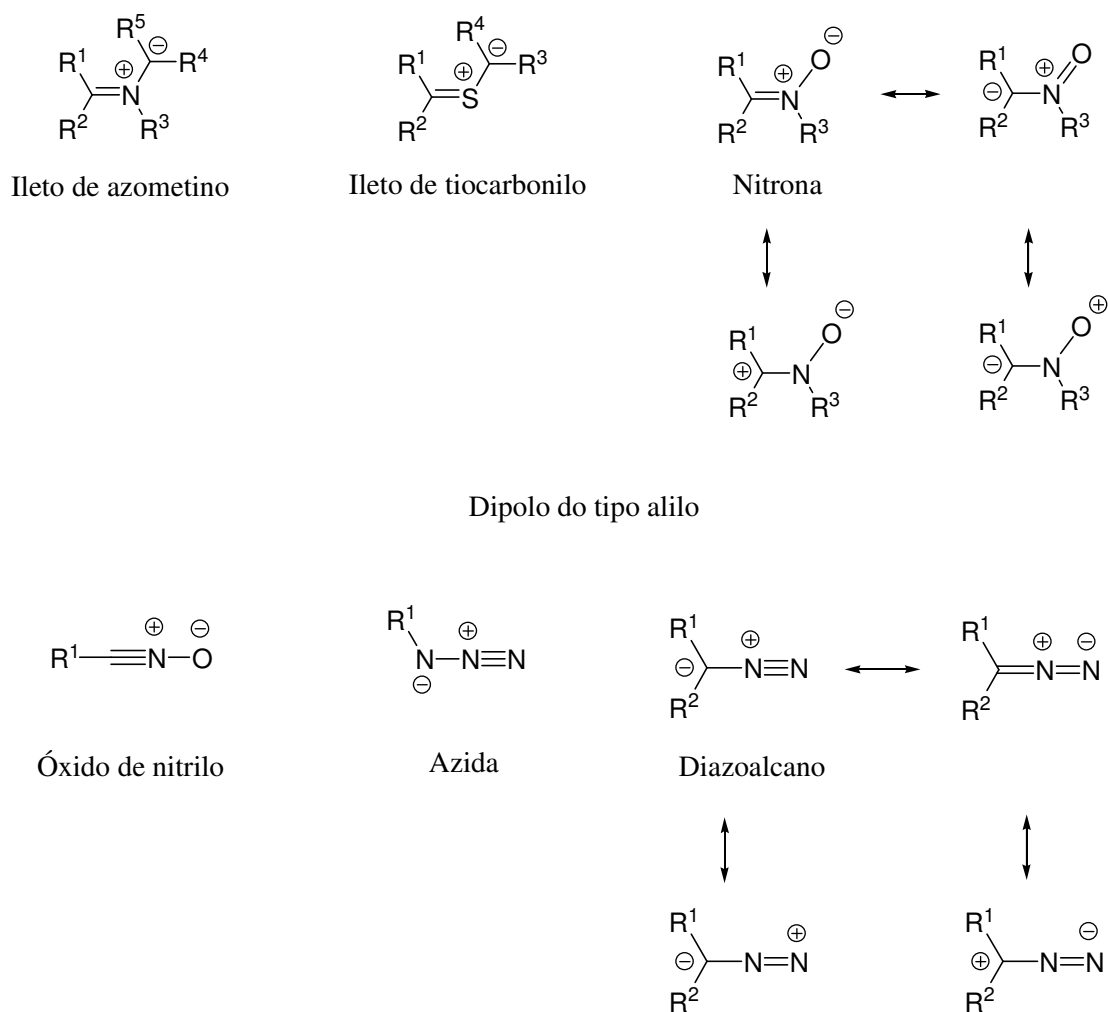


Figura 2.1

2.1.1 1,3-Dipolo/ileto

O 1,3-dipolo, também conhecido por ileto, acomoda uma carga positiva e uma carga negativa distribuídas por três átomos e tem 4 electrões π . Os átomos mais comuns incorporados no

1,3-dipolo são o azoto, carbono, oxigénio ou enxofre. Exemplos representativos de alguns 1,3-dipolos estão representados na Figura 2.2, embora existam outros tipos de 1,3-dipolos.^[41] Estes estão divididos em dois grupos: o tipo alilo, o qual tem uma estrutura angular e o tipo propargilo/alenilo que apresenta uma estrutura linear como representado na Figura 2.2.^[41] Cada um destes dipolos apresenta quatro estruturas de ressonância como exemplificado para a nitrona e para o diazoalcano na Figura 2.2. O ileto pode, dependendo da natureza do 1,3-dipolo, existir em equilíbrio entre a forma *E* e a forma *Z*. Isto pode ter consequências na diastereosseletividade das reacções com dipolarófilos. Este aspecto será discutido mais à frente.



Dipolo do tipo propargilo/alenilo

Figura 2.2 - Exemplos de 1,3-dipolos.

2.1.2 Dipolarófilo

O dipolarófilo na reacção de cicloadição 1,3-dipolar é uma unidade de alceno reactivo contendo dois electrões π . Dependendo do dipolo que está presente, aldeídos e cetonas α,β -insaturados, ésteres, álcoois alílicos, haletos alílicos, éteres vinílicos e alcinos são exemplos de dipolarófilos que reagem rapidamente (Figura 2.3). É de referir, contudo, que outras unidades com dois electrões π , tais como grupos carbonilo e imina também podem reagir com dipolos em reacções de cicloadição. A unidade de alceno pode ser mono-, di-, tri- ou mesmo tetrassubstituída (apenas os monossubstituídos são representados aqui). Contudo, principalmente devido a factores estéreos, os alcenos tri- ou tetrassubstituídos apresentam frequentemente baixa reactividade em reacções com dipolos.

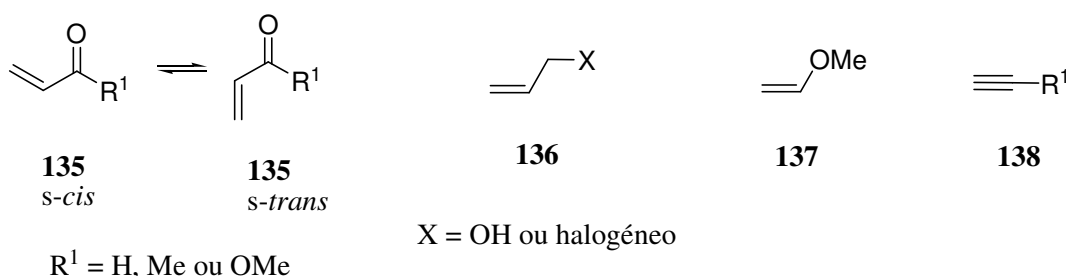
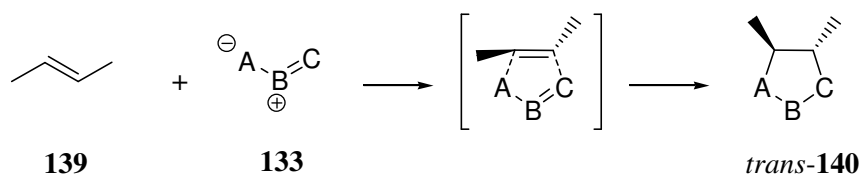


Figura 2.3 - Exemplos de dipolarófilos que participam em reacções de cicloadição 1,3-dipolar.

É de salientar que dipolarófilos incorporando duas ligações duplas conjugadas tal como o dipolarófilo **135** podem existir em duas conformações diferentes *s-cis* e *s-trans* (Figura 2.3), onde a designação *s-cis/s-trans* se refere à ligação simples que liga duas ligações duplas.

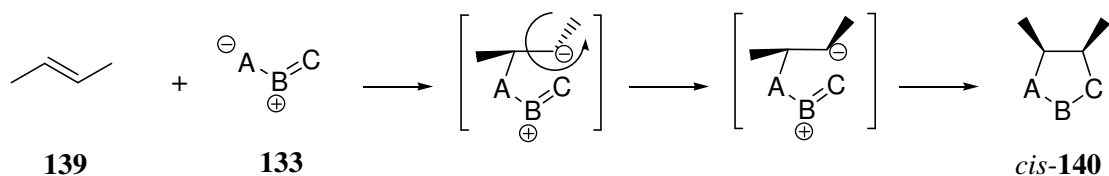
2.1.3 Aspectos mecanísticos

A reacção de cicloadição 1,3-dipolar entre o 1,3-dipolo e o dipolarófilo envolve os quatro electrões π do dipolo/ileto e os dois electrões π do dipolarófilo. Se a reacção ocorrer de maneira concertada, significa que todas as ligações são criadas simultaneamente, mas não necessariamente na mesma extensão em determinado tempo. Consequentemente, a estereoquímica do dipolarófilo é conservada no produto final. Isto é exemplificado no Esquema 2.1 onde o *trans*-2-butenos **139** reage com o hipotético dipolo **133** fornecendo exclusivamente o *trans*-**140**. Partindo do isómero *cis* **139** este originará o isómero *cis*-**140**.



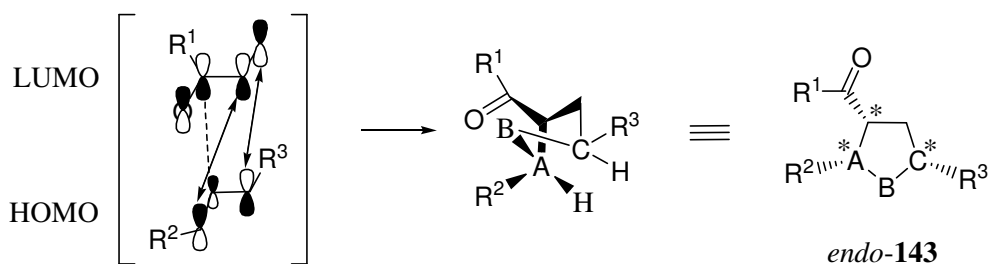
Esquema 2.1

Por outro lado, se a reacção prossegue por um mecanismo com dois passos, a estereoquímica do dipolarófilo de partida não é necessariamente conservada ao longo de toda a reacção. Isto é exemplificado no Esquema 2.2, onde o *trans*-2-buteno **139** reage com o dipolo **133** em dois passos fornecendo o diastereómero *cis*-**140** através da isomerização do dipolarófilo de partida.

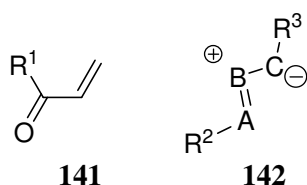


Esquema 2.2

Dependendo da natureza do dipolo e do dipolarófilo, a reacção de cicloadição 1,3-dipolar é controlada tanto por interacção LUMO(dipolarófilo)-HOMO(dipolo) como por interacção LUMO(dipolo)-HOMO(dipolarófilo), mas nalguns casos está envolvida a combinação de ambas as interacções.^[42-45] Um exemplo de uma reacção controlada por LUMO(dipolarófilo)-HOMO(dipolo) é representada no Esquema 2.3. A aproximação do dipolo **142** ao dipolarófilo **141** pode ser *endo* ou *exo* resultando em dois cicloaductos diastereoméricos *endo/exo*, *endo*-**143** e *exo*-**143**, respectivamente. Um resumo de ambas as aproximações está apresentado no Esquema 2.3 onde a aproximação *endo* é estabilizada por pequenas interacções secundárias de orbitais π , contribuindo para a selectividade *endo/exo* da reacção. Contudo, outros factores tais como factores estéreis podem ter uma maior influência nesta selectividade *endo/exo* e conseguem frequentemente sobrepor este efeito estabilizador.

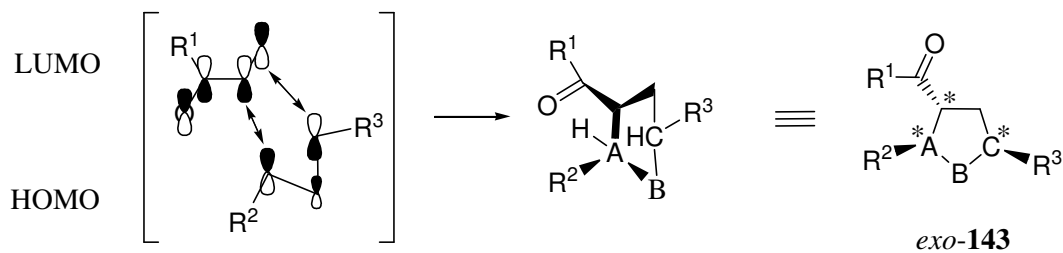


Aproximação endo



141

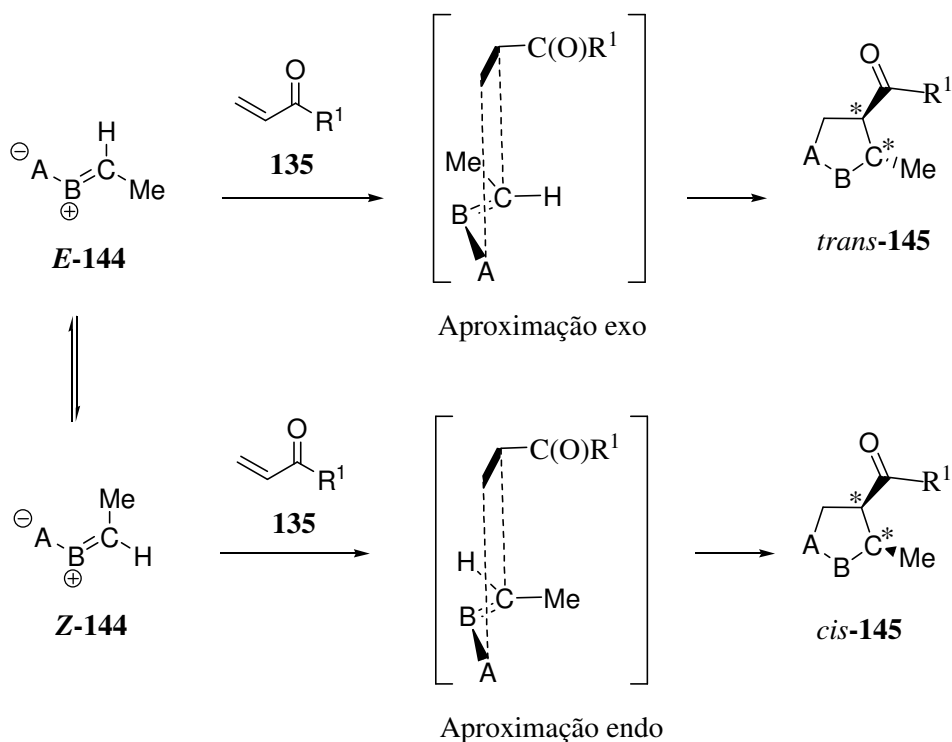
142



Aproximação exo

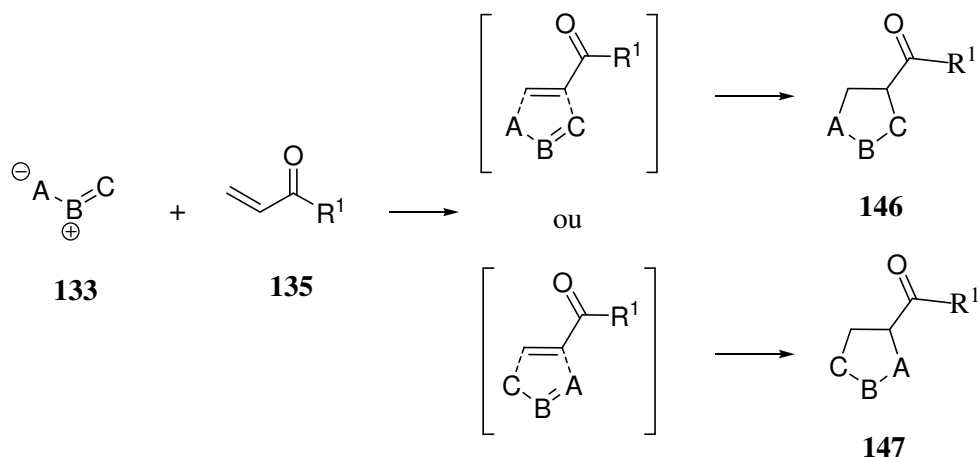
Esquema 2.3

Além disso, dependendo do padrão de substituição do ileto, este pode existir num equilíbrio entre a forma *Z* e a forma *E*. A reacção de cada um destes isómeros com um dipolarófilo, origina cicloaductos diastereoméricos, desde que a aproximação destes (*endo* ou *exo*) seja a mesma. Isto é exemplificado no Esquema 2.4 onde os iletos *E*-144 e *Z*-144 reagem com o dipolarófilo 135 através de uma aproximação *exo* fornecendo os cicloaductos diastereoméricos *trans*-145 e *cis*-145 respectivamente. A nomenclatura *cis/trans* para a descrição da estereoquímica dos cicloaductos é frequentemente usada em vez de *exolendo* para evitar confusão quando os iletos se encontram como um equilíbrio de isómeros *Z/E*.



Esquema 2.4

Para além das questões relativas à diastereosselectividade discutidas acima, questões de regiosselectividade também podem surgir. Assim, quando tanto o ileto como o dipolarófilo não são simétricos, podem formar-se aductos regioisoméricos. Isto é exemplificado no Esquema 2.5, quando o hipotético ileto **133** reage de duas maneiras diferentes com o dipolarófilo **135**, originando os cicloaductos **146** e **147**. As nitronas são exemplos de iletos não simétricos, as quais após a reacção com dipolarófilos não simétricos às vezes fornecem dois cicloaductos regioisoméricos. Dependendo de factores electrónicos e do padrão de substituição do ileto e do dipolarófilo, ambos os modos de adição do ileto ao dipolarófilo podem ocorrer.^[46-50]



Esquema 2.5

2.1.4 Reacções de cicloadição 1,3-dipolar com iletos de azometino

Nos últimos anos, os iletos de azometino têm sido uma das classes de 1,3-dipolos mais investigadas e, baseado na sua química de cicloadição, vários métodos para a síntese de derivados de pirrolidina têm sido desenvolvidos. Os avanços nesta área têm feito das reacções de cicloadição de iletos de azometino uma poderosa ferramenta sintética, usados extensivamente na síntese de produtos naturais assim como outros compostos biologicamente activos.^[51] Como já referido, os iletos de azometino apresentam a estrutura geral como representado na Figura 2.4 e pertencem ao tipo alilo.

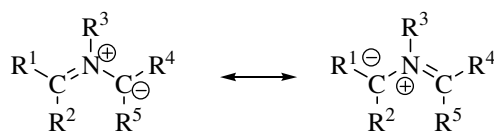
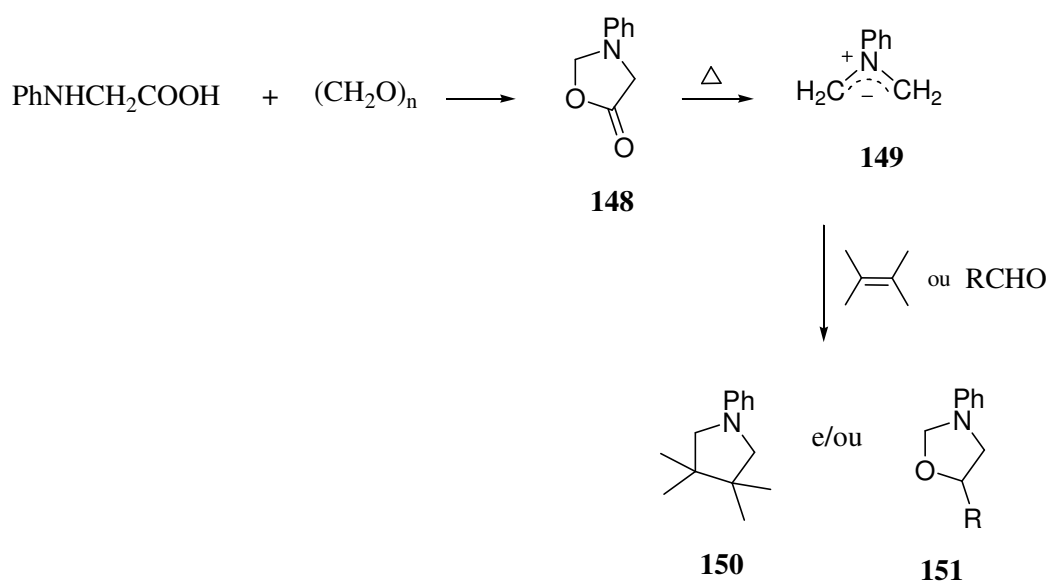


Figura 2.4

Os iletos de azometino são em geral espécies muito reactivas mas com um tempo de vida curto, tendo assim de ser preparados *in situ* a partir de precursores estáveis. Um grande número de métodos foi desenvolvido para gerar tais espécies, incluindo abertura de anel de aziridinas, dessililação de vários derivados de sililamino, iletos de azometino derivados de iminas com aminoácidos, desprotonação de sais de imínio e condensação descarboxilativa de aminoácidos.^[52]

Em 1987, Tsuge *et al.*^[53] reportaram a condensação de α -aminoácidos *N*-substituídos com compostos de carbonilo como uma forma simples e versátil de gerar uma grande variedade de íletos de azometino. Segundo estes autores, forma-se o intermediário 5-oxazolidinona **148**, a qual elimina facilmente dióxido de carbono por aquecimento e origina o íleto de azometino **149**. Este íleto pode reagir com dipolarófilos olefínicos originando os respectivos aductos **150**. O sucesso no isolamento do precursor do íleto de azometino **148** permitiu o uso de alguns aldeídos activados como dipolarófilos obtendo-se os produtos de cicloadição **151** (Esquema 2.6).



Esquema 2.6

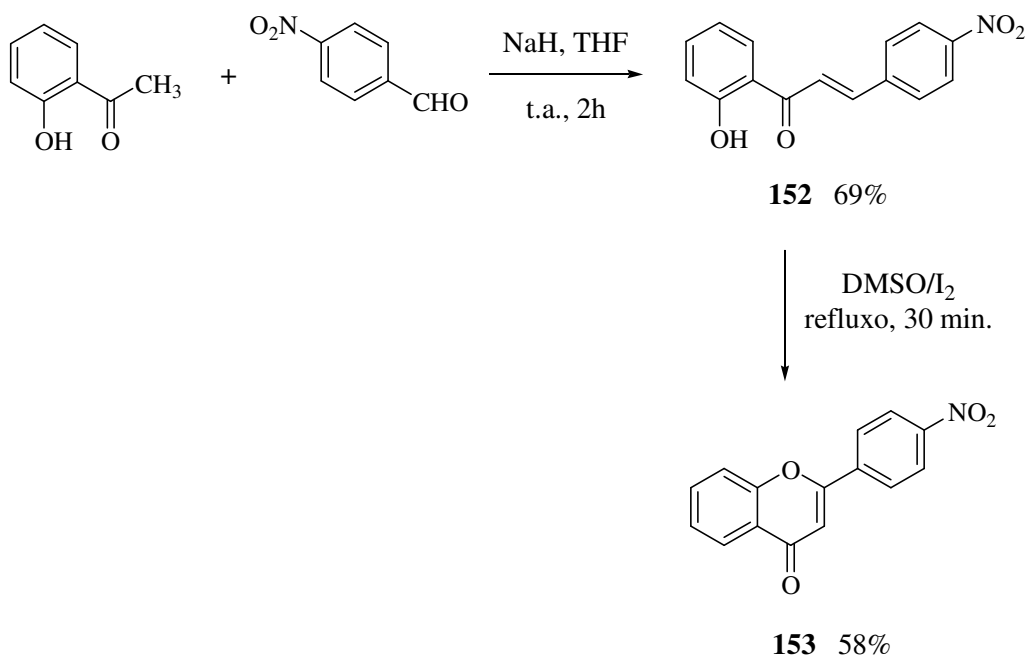
Tendo em conta que este é um método simples e versátil de gerar íletos de azometino altamente reactivos, decidiu-se estudar a reactividade do íleto de azometino, formado a partir do aquecimento da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com paraformaldeído, com diversos dipolarófilos.

2.2 Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do íleto formado a partir da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e paraformaldeído com diversos dipolarófilos

2.2.1 Síntese da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina

A *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** foi obtida a partir de várias transformações. O primeiro passo da sequência reaccional foi a condensação aldólica catalisada por base da 2'-

hidroxiacetofenona com o *p*-nitrobenzaldeído em THF, à temperatura ambiente, originando a (*E*)-2'-hidroxi-4-nitroalcona **152** que por ciclização oxidativa em DMSO/I₂ originou a 4'-nitroflavona **153** (Esquema 2.7), de acordo com o procedimento já otimizado.^[54]



Esquema 2.7

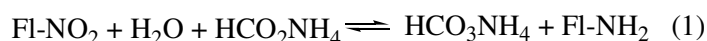
O método da condensação aldólica/oxidação foi seleccionado face ao método de Baker-Venkataraman porque permite obter derivados *p*-nitrados com rendimentos globais superiores e é também mais simples em termos de execução prática.^[54]

O passo seguinte da sequência reaccional foi a redução do grupo nitro. Encontra-se descrito na literatura^[55] um procedimento para a transformação da 4'-nitroflavona em 4'-aminoflavona usando formato de amónio, paládio em carvão activado a 10% e metanol, à temperatura ambiente, durante cerca de uma hora. Aplicou-se este procedimento à 4'-nitroflavona e ao fim de duas horas não tinha ocorrido reacção. Deixou-se a mistura reaccional a agitar à temperatura ambiente durante mais tempo, controlando-se sempre por tlc, e ao fim de vinte horas o material de partida permanecia intacto, não se verificando qualquer produto.

Mahajani *et al.*^[56] reportaram a redução do *o*-nitroanisol em *o*-anisidina por hidrogenação catalítica de transferência, tendo estudado o efeito de vários parâmetros físicos e químicos na reacção e a respectiva extensão de conversão. Os diversos parâmetros estudados incluem a

velocidade de agitação, a temperatura da reacção, o elemento catalítico, o dador de hidrogénio e a sua quantidade, o solvente usado e a concentração do reagente. Este estudo permitiu concluir que para este tipo de reacção os melhores parâmetros são uma boa velocidade de agitação e uma temperatura de reacção de 83°C. O catalisador que apresentou melhor taxa de conversão foi o paládio em carvão activado a 5% e o melhor dador de hidrogénio estudado foi o formato de amónio. A concentração do formato de amónio, do substrato e o solvente também se encontram relacionados.

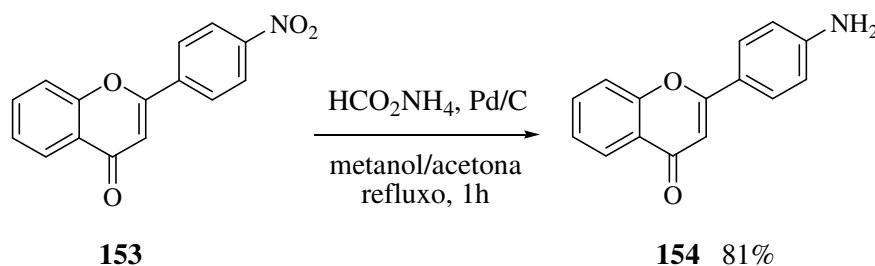
Tendo em conta o estudo de Mahajani *et al.*,^[56] decidiu-se repetir a reacção de redução feita inicialmente, mas alterando a temperatura da reacção. Para tal, fez-se reagir a 4'-nitroflavona com formato de amónio e paládio em carvão activado a 10%, em metanol, a uma temperatura de 80°C. Ao fim de poucos minutos de reacção, verificou-se a existência de efervescência (tal facto nunca foi verificado quando se realizou a reacção à temperatura ambiente). Esta efervescência mostrou que o formato de amónio se estava a decompor originando hidrogénio e promovendo a redução do grupo nitro como se mostra nos passos abaixo:



No entanto, após trinta horas de reacção ainda existia no meio reaccional material de partida. Deu-se por terminada a reacção, filtrando-se a mistura reaccional por celite e lavando-se com metanol. Após efectuada a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel obteve-se a 4'-aminoflavona em baixo rendimento (14%). Decidiu-se então alterar a concentração do formato de amónio e do paládio em carvão activado a 10%, aumentando ambos para o dobro e mantendo os outros parâmetros constantes. Após trinta horas de reacção, não se verificou a conversão completa da 4'-nitroflavona em 4'-aminoflavona, mas obteve-se o composto pretendido com um rendimento consideravelmente superior (50%). Apesar da melhoria do rendimento, ainda não ocorria a conversão completa do material de partida e a quantidade de 4'-aminoflavona obtida era menor do que aquela que seria de esperar após análise do tlc (maior proporção de 4'-aminoflavona em relação à 4'-nitroflavona). Considerou-se então a possibilidade da 4'-aminoflavona adsorver fortemente à superfície do catalisador, mascarando os centros activos deste e resultando numa reacção mais lenta ou mesmo incompleta. Estaria a 4'-aminoflavona adsorvida à superfície do paládio e não desadsorvia na presença de metanol? Decidiu-se então passar acetona pela celite com

o resíduo de paládio da referida reacção. Verificou-se que a acetona arrastava 4'-aminoflavona que ainda estava adsorvida ao catalisador. Seria então o metanol o melhor solvente para esta reacção?

Segundo a literatura,^[57] existem procedimentos para a redução de compostos nitrados com formato de amónio e paládio em carvão activado usando a acetona como solvente. Decidiu-se então alterar o procedimento utilizando a acetona como solvente. A reacção decorreu durante várias horas em acetona em refluxo, nunca se observando a efervescência que se verificava quando se usava metanol e também nunca se conseguiu uma reacção completa. Perante estes factos, considerou-se a utilização de uma mistura de metanol e acetona. O metanol era muito importante para ocorrer a decomposição do formato de amónio promovendo a redução e a acetona para desadsorver a 4'-aminoflavona entretanto formada da superfície do catalisador, permitindo uma reacção mais rápida e com conversão total. Posto isto, optou-se por seguir o procedimento anterior mas utilizando uma mistura de solventes acetona/metanol na proporção de 1:1. Uma hora de reacção foi suficiente para a total conversão do material de partida. Terminou-se a reacção, purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel e obteve-se a 4'-aminoflavona com um rendimento de 81% (Esquema 2.8). Desta forma, conseguiu-se otimizar as condições para a redução da 4'-nitroflavona.



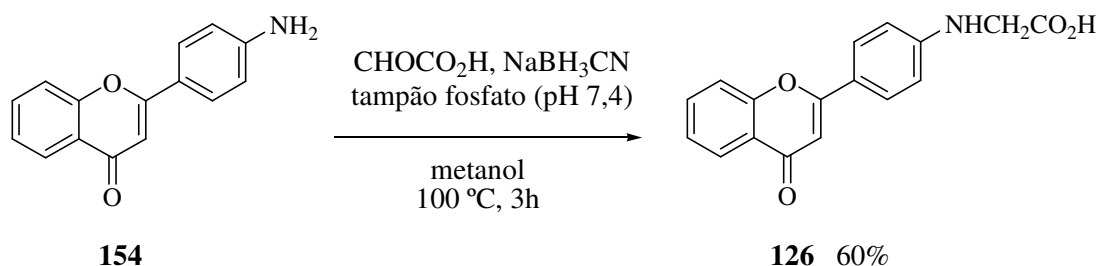
Esquema 2.8

Para além deste método de redução por hidrogenação catalítica de transferência, existem também referenciados na literatura outros métodos possíveis para a transformação do grupo nitro em amino.^[58, 59] Um deles consiste na utilização de estanho em ácido clorídrico e usando como solvente o clorofórmio.^[59] Decidiu-se testar este método, fazendo reagir a 4'-nitroflavona com um excesso de estanho e ácido clorídrico em clorofórmio, à temperatura ambiente. Ocorreu a conversão total do material de partida em trinta minutos. Após este período, filtrou-se a mistura reaccional por celite e lavou-se com clorofórmio, neutralizou-se com uma solução de hidróxido de sódio, lavou-se com água e extraiu-se com clorofórmio. Após purificação por coluna em cromatografia de coluna obteve-se a 4'-aminoflavona em baixo rendimento (16%). Este rendimento é reflexo da dificuldade do *work up* da reacção, pois, formam-se grandes emulsões após a neutralização do meio fazendo com que ocorra sempre a perda de produto de reacção neste

processo. Tendo em conta este resultado, optou-se pelo método de hidrogenação catalítica de transferência para a redução da 4'-nitroflavona.

O último passo desta sequência sintética consiste na transformação da 4'-aminoflavona em *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina. Para tal, seguiu-se o procedimento apresentado na literatura^[37] que consiste na aminação redutora da 4'-aminoflavona com o ácido glioxálico usando o cianoboro-hidreto de sódio como agente redutor. A reacção envolve a formação inicial de um intermediário que sofre desidratação originando uma imina. Nas condições reaccionais, que são fracamente ácidas a neutras, esta imina é protonada formando o ião iminó correspondente. Seguidamente, a redução deste ião produz a amina alquilada.

Desta forma, adicionou-se a uma suspensão da 4'-aminoflavona em metanol tampão fosfato, de forma a acertar o pH entre 6 e 8, e em seguida ácido glioxálico (1,2 equiv.) e cianoboro-hidreto de sódio (1,6 equiv.). A mistura reaccional foi mantida a 100°C durante três horas. Ao fim deste tempo, fez-se o controlo da reacção por tlc e verificou-se que ainda existia material de partida no meio reaccional. Deixou-se a reagir mais tempo concluindo-se que a reacção não evoluía. Para tentar melhorar o rendimento da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, repetiu-se o mesmo procedimento duplicando proporcionalmente as quantidades de ácido glioxálico e de cianoboro-hidreto de sódio. Após três horas de reacção fez-se a monitorização por tlc, e observou-se a ausência de 4'-aminoflavona. Precipitou-se a mistura reaccional sobre água e gelo e cristalizou-se o precipitado em metanol, tendo-se obtido a *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com 60% de rendimento (Esquema 2.9).



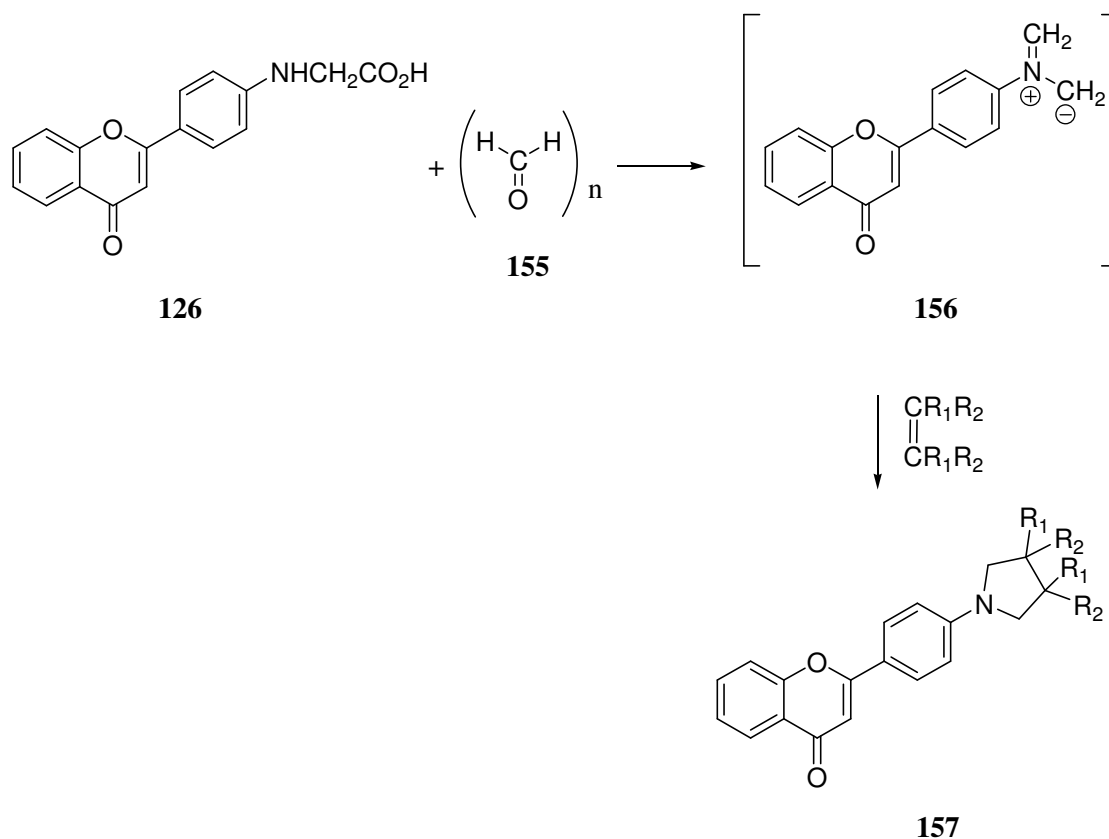
Esquema 2.9

Na aminação redutora da amina com o aldeído procurou-se uma alternativa ao uso do reagente tóxico cianoboro-hidreto de sódio para eliminar o risco na sua manipulação e também o risco de cianeto residual no produto. Tendo em conta os resultados obtidos por Abdel-Magid *et al.*^[60] no estudo da aminação redutora de aldeídos e cetonas usando triacetoxiboro-hidreto de sódio, decidiu-se alterar o procedimento inicial, utilizando este agente redutor em vez do cianoboro-hidreto de sódio e usando acetonitrilo como solvente. Para tal, a uma solução da 4'-aminoflavona

em acetonitrilo, adicionou-se o ácido glioxálico e o triacetoxiboro-hidreto de sódio e refluxou-se a mistura durante três horas. Após o término da reacção, cristalizou-se o produto em metanol obtendo-se a *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com 65% de rendimento. No entanto, pela análise do espectro de RMN de ^1H , verificou-se que o composto continha uma pequena impureza. Depois da purificação por cromatografia de coluna de sílica gel, obteve-se a *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com 46% de rendimento. Tendo em conta que o produto é muito polar, poder-se-á ter perdido composto neste procedimento. No entanto, pretende-se otimizar este método, pois, face ao método anterior, é um método que não requer um agente redutor tóxico e torna-se um método de mais fácil execução prática, visto que não é necessário o uso da solução tampão.

2.2.2 *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina como precursora de ileto de azometino

Tendo como principal objectivo estudar a reactividade do ileto de azometino resultante da reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** com paraformaldeído em reacções de cicloadição 1,3-dipolar, realizaram-se reacções com diversos dipolarófilos (Esquema 2.10). Este tipo de reacção já tinha sido aplicado à *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e outros derivados usando a 5,10,15,20-tetraquis(pentafluorofenil)porfirina como dipolarófilo,^[36] mas até à data ainda não tinha sido alargado a outros dipolarófilos. Tendo em conta o que foi referido acima, planeou-se estudar a reactividade do ileto de azometino **156** face a dipolarófilos ricos e pobres em electrões.



Esquema 2.10

2.2.2.1 Reacções com dipolarófilos pobres em electrões

Para este trabalho seleccionou-se a *N*-metilmaleimida (**158**), o maleato de dimetilo (**159**), o fumarato de dimetilo (**160**), o acetilenodicarboxilato de dimetilo (**161**), o azodicarboxilato de dietilo (**162**), a 4-fenil-1,2,4-triazolino-3,5-diona (**163**) e a 1,4-benzoquinona (**164**) (Figura 2.5) como dipolarófilos pobres em electrões.

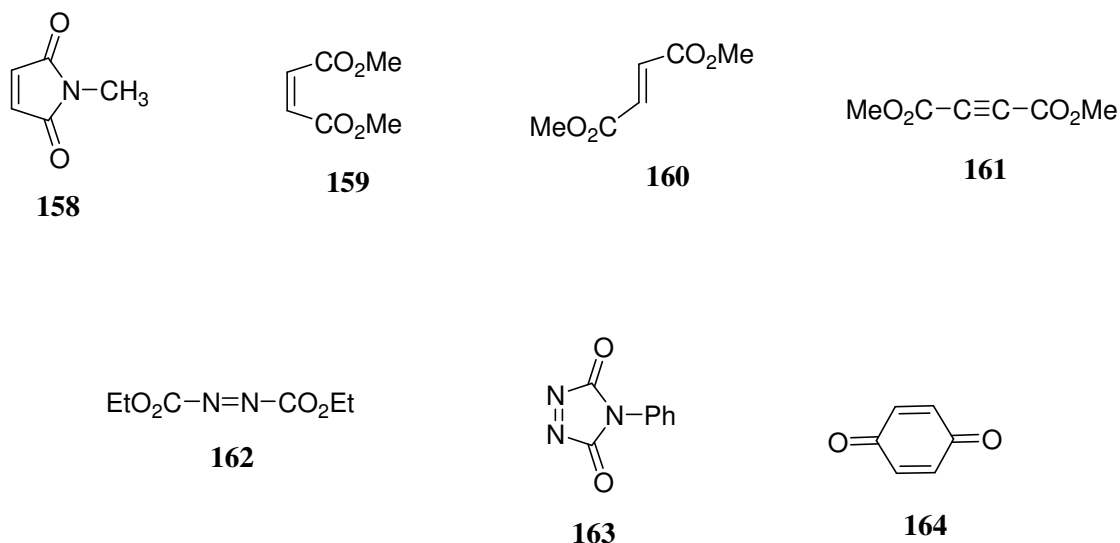


Figura 2.5

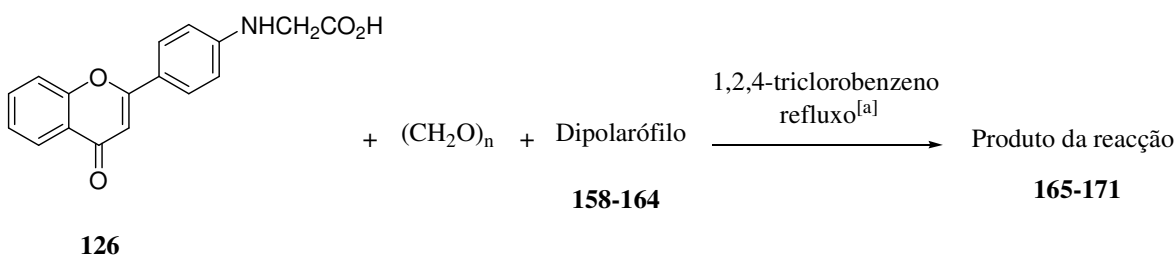
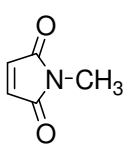
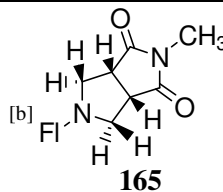
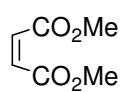
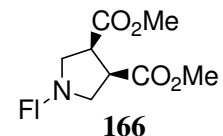
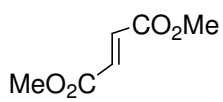
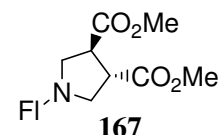
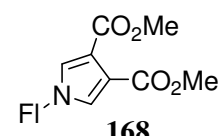
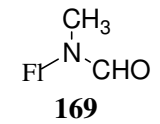
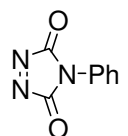
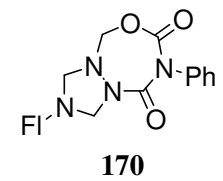
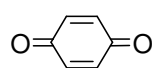
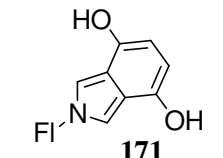
A metodologia experimental adoptada consistiu no refluxo de uma solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina (**126**), paraformaldeído e respectivo dipolarófilo **158-164**, em 1,2,4-triclorobenzeno, e sob atmosfera de azoto.

É importante referir que foram realizados ensaios, usando a *N*-metilmaleimida como dipolarófilo, em que se usaram outros solventes a refluxo, tais como tolueno, *N,N*-dimetilformamida e 1,2-diclorobenzeno, tendo-se verificado uma melhoria acentuada no tempo de reacção e no rendimento a temperaturas mais elevadas. Por esta razão, o solvente seleccionado para as reacções de cicloadição 1,3-dipolar foi o 1,2,4-triclorobenzeno.

As quantidades molares adicionadas de dipolarófilo e de paraformaldeído foram constantes em todos os ensaios (5 equiv.), sendo que no final da reacção ainda existia dipolarófilo no meio reaccional.

Quando a reacção de cicloadição foi efectuada com a *N*-metilmaleimida, o tlc de controlo da mistura reaccional, após uma hora e quinze minutos de refluxo, revelava a total conversão da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina de partida num composto com maior R_f . Após eliminação do solvente e de purificação por cromatografia de coluna de sílica gel, o novo aducto foi caracterizado e identificado como (3a*R**, 6a*S**)-3a,4,6,6a-tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-diona **165** com um rendimento de 92% (Tabela 1, página 52).

Tabela 1 - Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino **156** com diversos dipolarófilos pobres em electrões (**158-164**).

					
Dipolarófilo	Produto obtido	Aquecimento clássico		Microondas	
		Tempo reacção (min.)	η (%)	Tempo reacção (min.)	η (%)
	 165	75	92	10	95
	 166	90	93	20	79
	 167	100	87	20	78
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$	 168	30	21	10	[c]
$\text{EtO}_2\text{C}-\text{N}=\text{N}-\text{CO}_2\text{Et}$	 169	210	67	-	-
	 170	20	16	-	-
	 171	180	32	-	-

^[a] No caso em que se usou como dipolarófilo **163**, a reacção foi efectuada a T = 100 °C. Quando se aplicou irradiação com microondas a temperatura da reacção foi de 170°C. ^[b] Fl designa o núcleo flavona ligado pela sua posição 4' ao heterociclo apresentado. ^[c] A díade **168** foi obtida em quantidade vestigial.

De igual modo, foi efectuada a reacção de cicloadição usando o maleato de dimetilo e o fumarato de dimetilo. Após uma hora e trinta minutos e uma hora e quarenta minutos, respectivamente, a *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina tinha sido convertida em novos aductos com maior R_f. Após eliminação do solvente e purificação por cromatografia de coluna de sílica gel, os aductos obtidos foram caracterizados e identificados como (3*R**, 4*S**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166** (93%) e (3*R**, 4*R**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **167** (87%), respectivamente (Tabela 1, página 52).

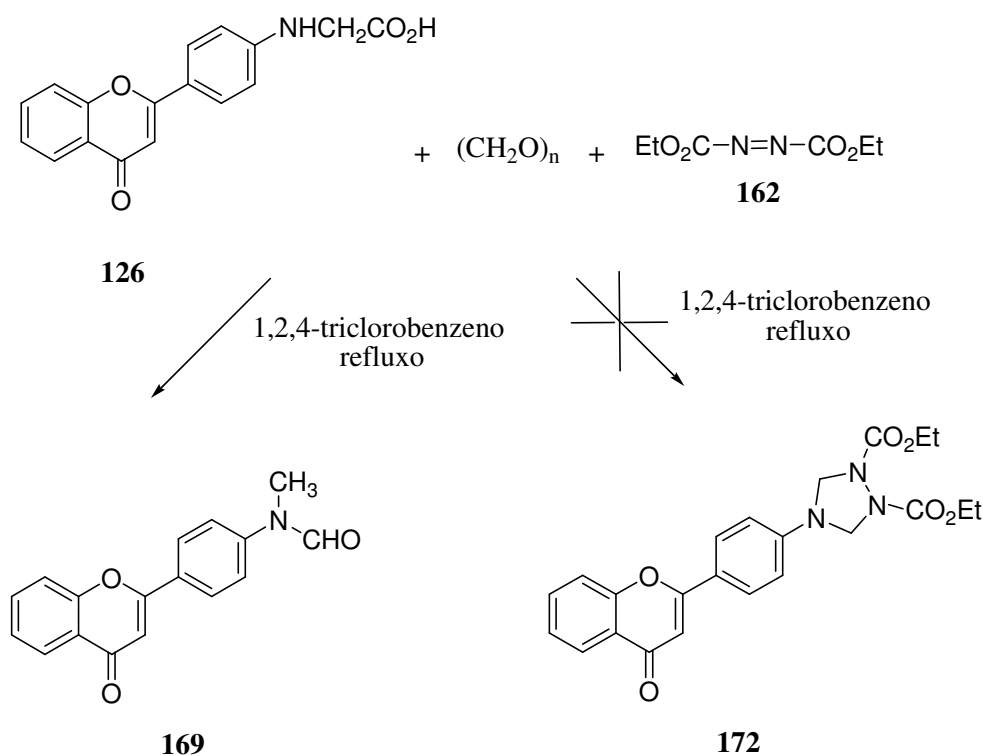
Pela análise dos resultados obtidos nestas três reacções, conclui-se que a *N*-metilmaleimida, o maleato de dimetilo e o fumarato de dimetilo reagem com o ileto de azometino **156** para darem origem aos respectivos aductos de cicloadição, com óptimos rendimentos (Tabela 1, página 52). Não se observaram problemas de isomerismo nos produtos, pois, as estruturas dos aductos de cicloadição são estruturas meso.

Considerou-se também o uso de dipolarófilos pobres em electrões contendo ligações triplas em reacções de cicloadição com o ileto de azometino **156**. Para tal, realizou-se a reacção de cicloadição usando o acetilenodicarboxilato de dimetilo e, após trinta minutos de reacção, já não existia *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina no meio reaccional. Obteve-se um produto que foi caracterizado e identificado como 1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo **168** em baixo rendimento (21%) (Tabela 1, página 52). Observou-se também no tlc a existência de uma fracção escura na base, sendo possivelmente produtos de degradação ou de polimerização.

A reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, paraformaldeído e azodicarboxilato de dietilo (DEAD), em 1,2,4-triclobenzene a refluxo, não originou o aducto esperado **172**, mas sim o produto **169** (Esquema 2.11) com rendimento de 67% (Tabela 1, página 52). Tendo em conta o baixo ponto de ebulição do DEAD relativamente à temperatura da reacção, decidiu-se realizar também a mesma reacção em tolueno a refluxo, mas o produto obtido foi o mesmo.

A estrutura do composto **169** foi comprovada pela análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C, HSQC, HMBC e também por espectrometria de massa (ESI). No espectro RMN de ¹H verifica-se um sinal intenso na forma de singuleto a δ 3,40 ppm correspondente à ressonância dos prótons do gupo metilo e a δ 8,67 ppm surge também um singuleto que corresponde ao próton do grupo formilo. Os prótons correspondentes ao núcleo flavona surgem a desvios químicos

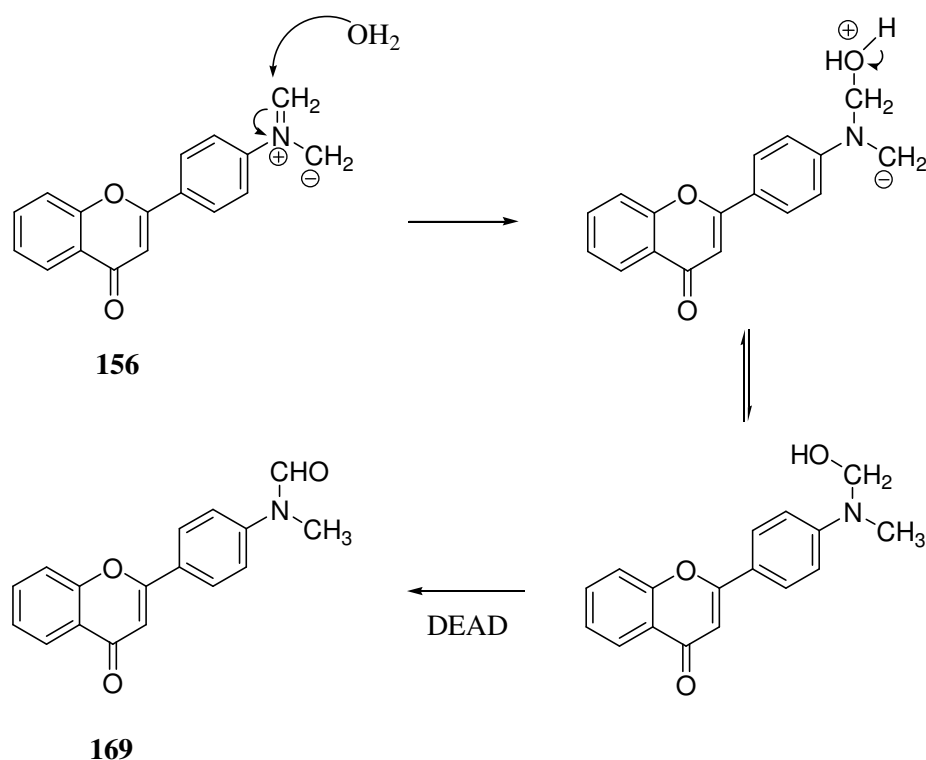
característicos para este núcleo. No espectro de HMBC verifica-se a correlação do sinal correspondente aos prótons do grupo metilo com C-4' e com o carbono do grupo formilo e também a correlação do sinal correspondente ao próton do grupo formilo com o carbono do grupo metilo. A análise do espectro de massa pela técnica ESI revelou a existência do pico $[M+H]^+$ a m/z 280 com intensidade 61%.



Esquema 2.11

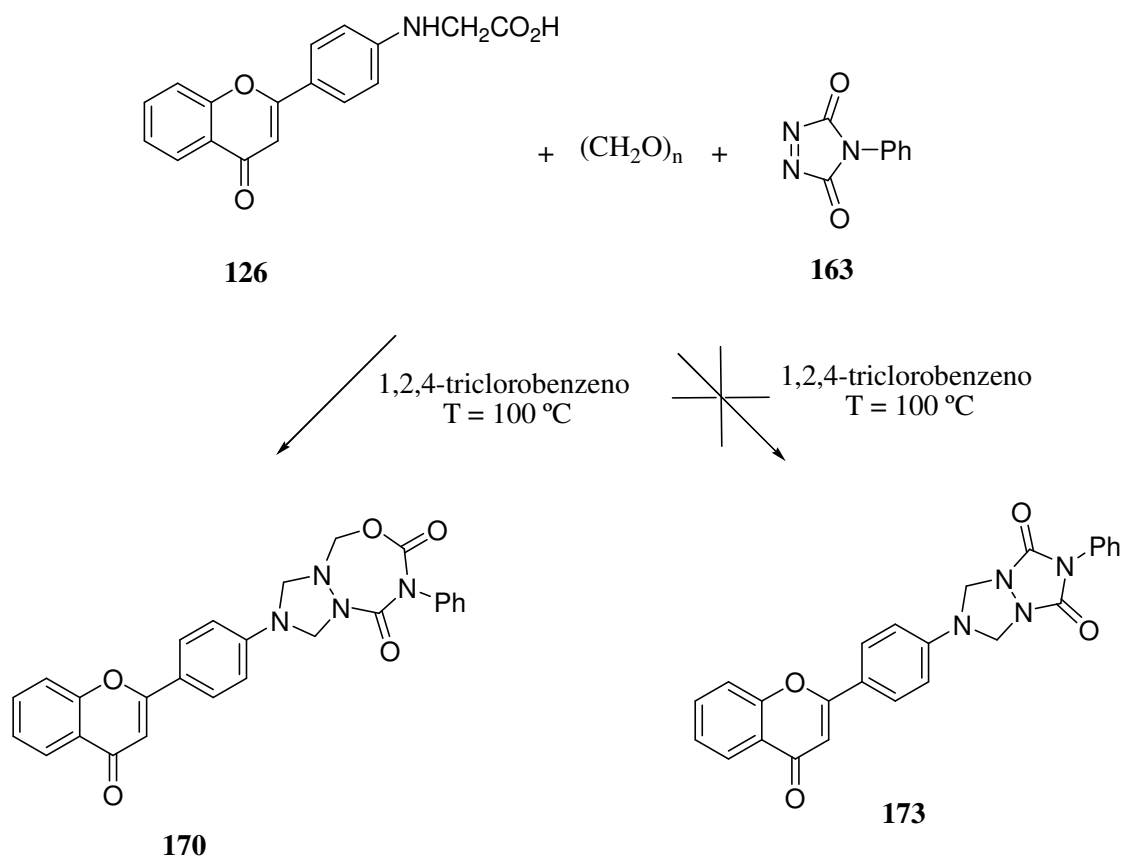
Uma pesquisa da literatura permitiu concluir que o DEAD participa na reacção de Mitsunobu, reacção de Aza-Baylis-Hillman, reacções de aminação, reacções de expansão de anel e reacções pericíclicas, em particular, reacções de cicloadição [4+2].^[61] No entanto, investigações de reacções de cicloadição 1,3-dipolar de íletos de azometino com dipolarófilos azo (como por exemplo, o DEAD), para originar heterociclos nitrogenados como as 1,2,4-triazolidinas, são escassas. Até ao presente, e que seja do nosso conhecimento, existe apenas um estudo que envolve reacções de cicloadição 1,3-dipolar de íletos de azometino com o DEAD como dipolarófilo. Neste estudo, Wong *et al.*^[62] referem a síntese de 1,2,4-triazolidinas multifuncionalizadas através de uma reacção de acoplamento de três componentes catalisada por complexos metálicos de porfirinas com ruténio. Numa reacção “one-pot”, o íleto de azometino é gerado *in situ* a partir de α -diazoésteres e iminas catalisado por complexos metálicos de porfirinas com ruténio. A reacção de cicloadição 1,3-

dipolar deste ileto a azodicarboxilatos de dialquilo (incluindo o DEAD) origina as correspondentes 1,2,4-triazolidinas em bons rendimentos. Contudo, no presente trabalho não se obteve a 1,2,4-triazolidina esperada **172** e o estudo de Wong *et al.*^[62] não permite especular o que pode ter conduzido à formação do produto **169**. No entanto, existem referências bibliográficas que referem a utilização do DEAD como agente oxidante.^[63, 64] Combinando esta pesquisa bibliográfica e os resultados experimentais obtidos, propõe-se como possível causa para a obtenção de **169** a oxidação do álcool obtido a partir da adição de uma molécula de água ao ileto de azometino **156**. No Esquema 2.12 apresenta-se uma proposta de mecanismo, em que ocorre a adição electrofílica de uma molécula de água ao ileto de azometino **156** (provavelmente, proveniente da formação deste) originando um álcool que, por transferência de hidrogénio para o DEAD, conduz à formação do produto **169**.



Esquema 2.12

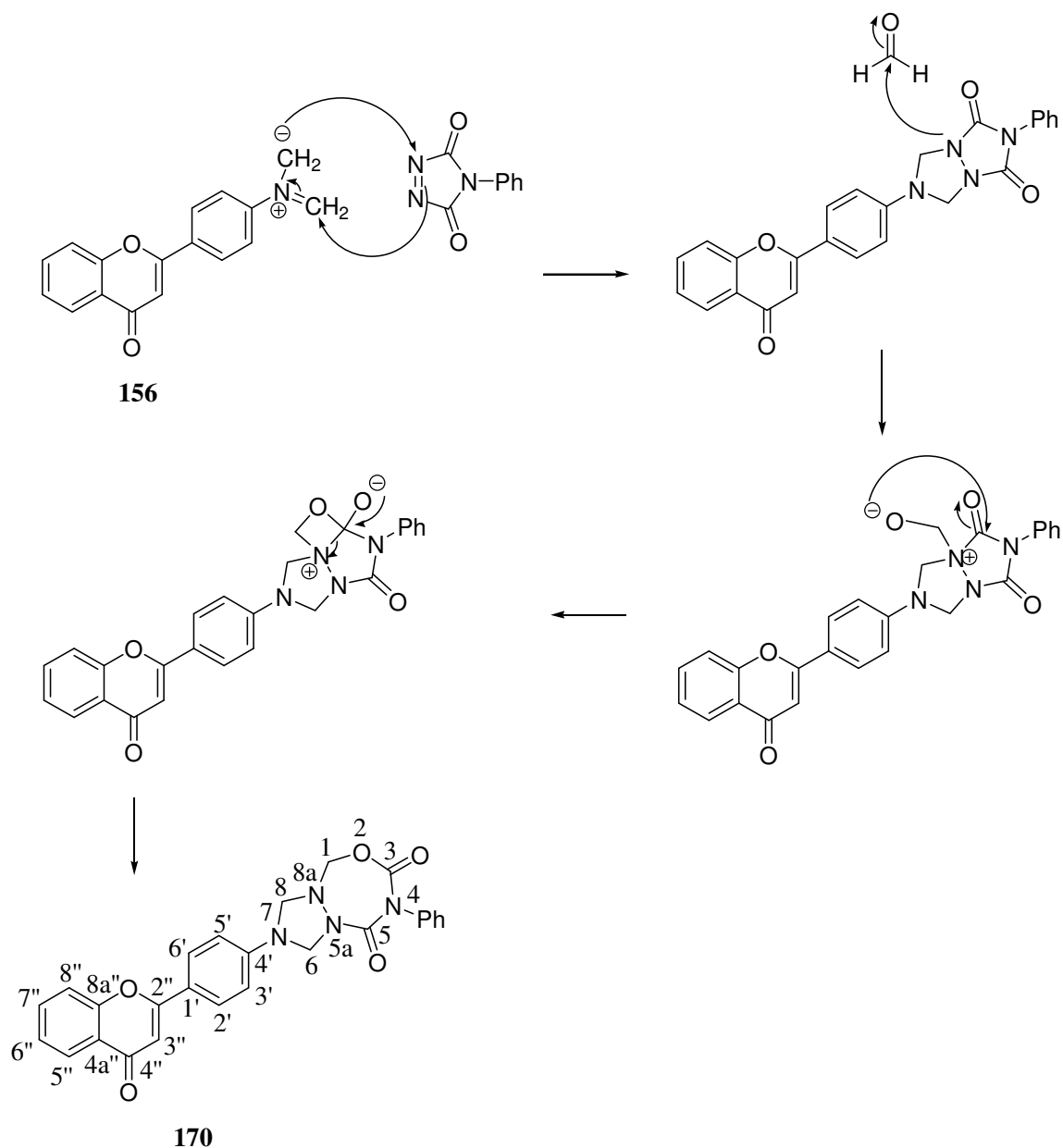
Um outro dipolarófilo estudado foi a 4-fenil-1,2,4-triazolino-3,5-diona (PTAD). A reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, paraformaldeído e o referido dipolarófilo, em 1,2,4-triclorobenzeno a uma temperatura de 100 °C (devido à instabilidade da PTAD), não conduziu à formação do aducto esperado **173** (Esquema 2.13).



Esquema 2.13

Tal como referido anteriormente, estudos de reacções de cicloadição 1,3-dipolar de íletos de azometino com dipolarófilos azo, conduzindo à formação de heterociclos nitrogenados como as 1,2,4-triazolidinas, é um campo pouco explorado. Até ao presente, e que seja do nosso conhecimento, estudos de reacções de cicloadição 1,3-dipolar de íletos de azometino com a PTAD não se encontram reportados. A pesquisa bibliográfica mostra que a PTAD tem sido extensivamente usada em reacções de cicloadição $[2+4]^{[65]}$ e $[2+2]^{[66]}$ e também na reacção “ene”.^[67]

Contudo, após a análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , HSQC, HMBC e também do espectro de massa (ESI), propõe-se a estrutura **170** como uma estrutura possível para o produto obtido (Esquema 2.13) com rendimento de 16% (Tabela 1, página 52). No Esquema 2.14 apresenta-se uma proposta de mecanismo para a obtenção da estrutura proposta **170**.

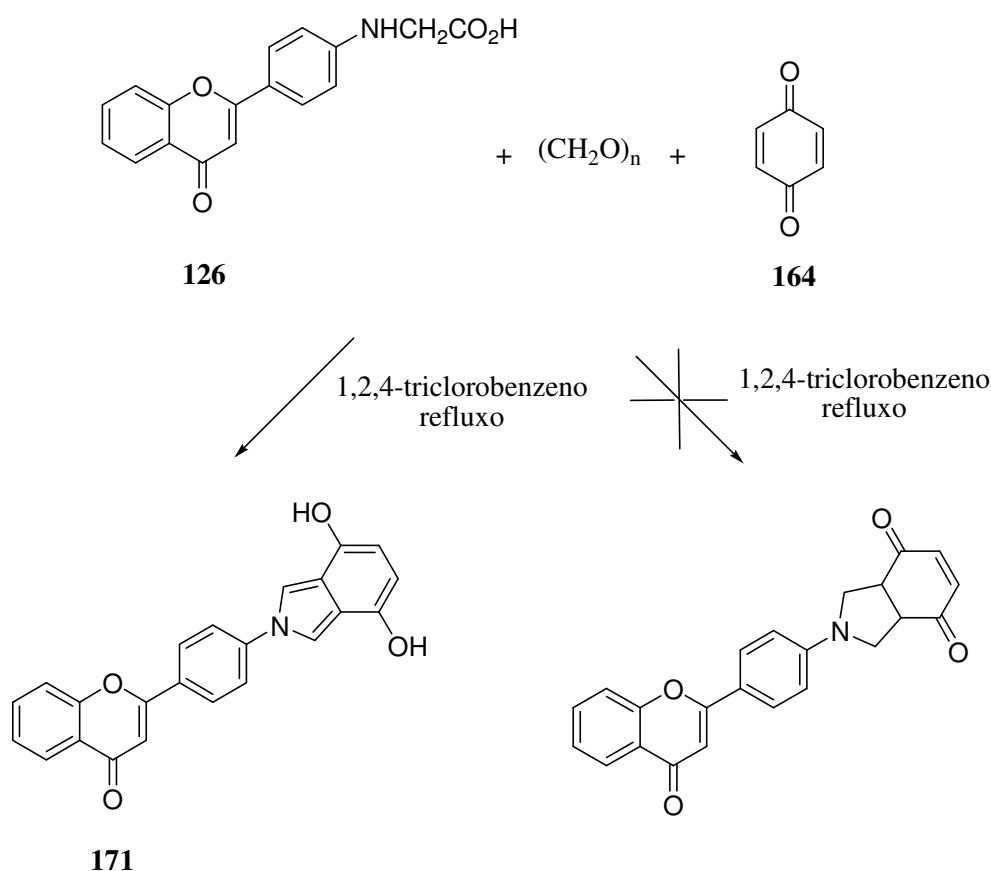


Esquema 2.14

No espectro de RMN de ^1H do produto obtido verificam-se os sinais correspondentes à ressonância de todos os prótons do núcleo flavona que surgem a desvios químicos característicos, e encontra-se também na zona aromática os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do grupo *N*-fenilo. Numa zona de maior protecção surgem três sinais na forma de singuleto (cada um integra para 2 prótons) a δ 5,14, 5,40 e 5,61 ppm que correspondem a H-8, H-1 e a H-6, respectivamente. Esta atribuição foi feita através da análise do espectro de HMBC onde se verifica a correlação de H-8 com C-6, C-1 e com C-4', a correlação de H-1 com C-8 e C-3 e, finalmente, a

correlação de H-6 com C-8, C-4' e C-5. No espectro de ESI observa-se o íon molecular a m/z 469 correspondente a $[M+H]^+$.

Avaliou-se também a reatividade da 1,4-benzoquinona como dipolarófilo na reacção de cicloadição com o ileto de azometino **156**. Neste caso, a reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, paraformaldeído e 1,4-benzoquinona originou um produto que, tendo apenas como base a análise do espectro de RMN de 1H , apresenta-se como possível produto a estrutura completamente aromatizada **171** (Esquema 2.15, Tabela 1, página 52).



Esquema 2.15

No espectro de RMN de 1H do produto verificam-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo flavona. Surgem também três singletos na zona aromática:

- o sinal a δ 6,73 ppm corresponde à ressonância dos prótons fenólicos; neste caso, este singlete apenas integra para um próton, podendo dever-se à troca de próton com deutério do solvente;

- o sinal a δ 6,78 ppm corresponde à ressonância dos prótons do anel quinona;

- o sinal a δ 7,74 ppm corresponde à ressonância dos prótons do anel pirrol.

Apesar de este possível resultado não ser o pretendido, ele enquadra-se em resultados obtidos noutros estudos. Kuethe *et al.*^[68] reportaram as reacções de cicloadição [4+2] de *N*-sulfonil-2,2'-bisindoles com diversos dipolarófilos e, quando usaram a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, obtiveram como produtos de cicloadição a quinona e o produto completamente aromatizado.

Outro objectivo geral deste trabalho é a síntese de díades em bons rendimentos, estudando o efeito das condições de aquecimento clássico e da irradiação com microondas como fonte alternativa de aquecimento do meio reaccional.

Desde 1990, a síntese orgânica assistida por microondas (MAOS)^[69] tornou-se um suporte de vanguarda para a síntese eficiente de novos compostos químicos e para a descoberta de nova reactividade química. A MAOS é baseada principalmente no eficiente aquecimento dos materiais por efeito de aquecimento dieléctrico de microondas (através da polarização dipolar e condução iónica). O uso da irradiação com microondas oferece vantagens significativas:^[69]

- Elevadas temperaturas de reacção pela combinação do aquecimento com radiação microondas e com vasos fechados;
- Redução dos tempos de reacção, elevados rendimentos e reacções mais limpas;
- O uso de solventes com pontos de ebulição mais baixos sob pressão em vasos fechados;
- Aquecimento específico de catalisadores metálicos que absorvem fortemente radiação microondas;
- Condições experimentais mais reproduzíveis devido ao controlo exacto da temperatura e pressão.

Uma grande variedade de reacções tem beneficiado de MAOS, incluindo as cicloadições.

Assim sendo, uma solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126**, paraformaldeído e respectivo dipolarófilo **158-161**, em 1,2,4-triclorobenzene, foi submetida a irradiação com microondas, a uma temperatura de 170°C (800W), durante um tempo variável consoante o dipolarófilo utilizado, tendo-se obtido os aductos **165-167** em muito bons rendimentos (78-95%). No caso em que se usou o acetilenodicarboxilato de dimetilo **161** como dipolarófilo obteve-se a díade **168** em quantidade vestigial (Tabela 1, página 52).

Pela análise da Tabela 1 (página 52), pode verificar-se que a reprodutibilidade e os rendimentos das reacções obtidos em condições de aquecimento clássico e com irradiação com microondas são idênticos, verificando-se que a grande vantagem do último foi a redução no tempo de reacção. A aplicação da irradiação com microondas permitiu também o uso de uma temperatura de reacção mais baixa comparativamente com o método de aquecimento clássico.

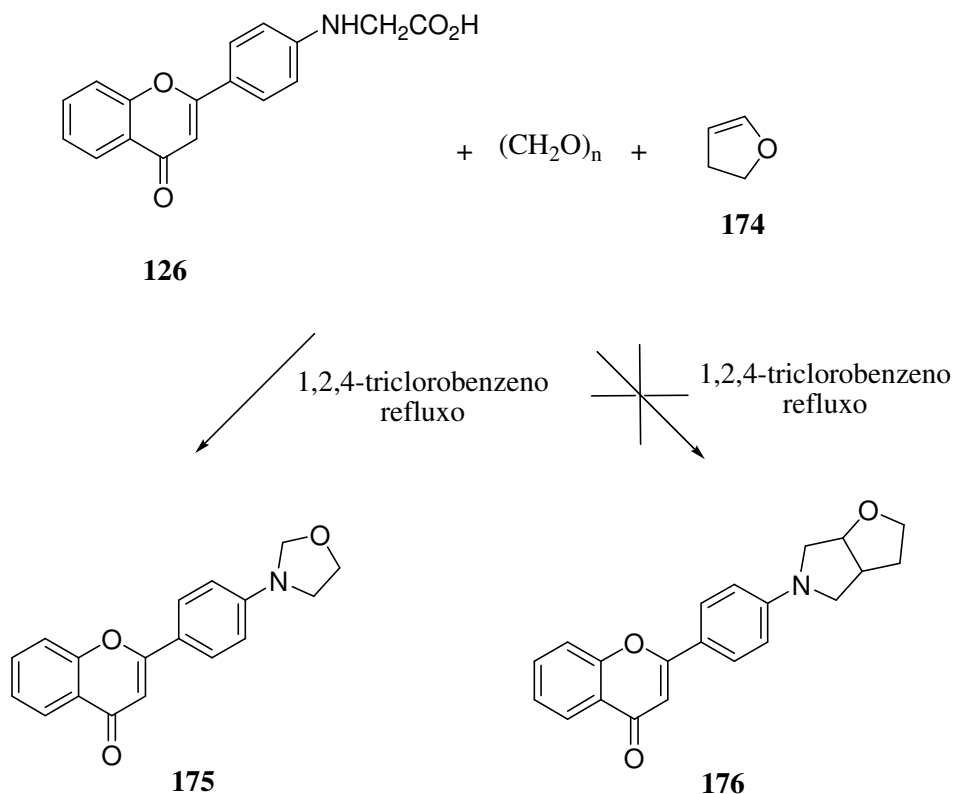
Tendo em conta que a reacção com a *N*-metilmaleimida em ambos os casos exigiu menor tempo de reacção, pode concluir-se que a *N*-metilmaleimida é um dipolarófilo mais reactivo do que o maleato de dimetilo e do que o fumarato de dimetilo.

A reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, paraformaldeído e o DEAD, a PTAD ou a 1,4-benzoquinona como dipolarófilos não foi efectuada utilizando radiação microondas, pois, o produto obtido em condições de aquecimento clássico não era o pretendido.

2.2.2.2 Reacções com dipolarófilos ricos em electrões

Tendo em conta os bons resultados da reacção de cicloadição do ileto de azometino **156** com dipolarófilos com grupos sacadores de electrões, decidiu-se estender a reacção a dipolarófilos ricos em electrões. Para tal, seleccionou-se o 2,3-di-hidrofurano (**174**) como dipolarófilo rico em electrões (Esquema 2.16).

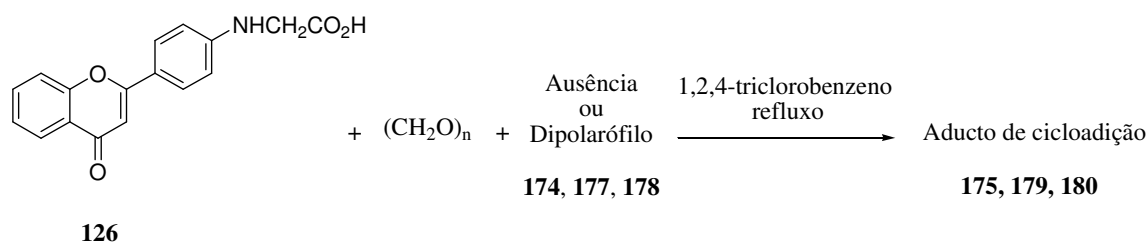
A metodologia experimental adoptada foi exactamente a mesma que foi utilizada com os outros dipolarófilos: refluxo de uma solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, paraformaldeído e 2,3-di-hidrofurano (10 equiv.), em 1,2,4-triclorobenzeno, e sob atmosfera de azoto. Após a conversão total da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e, realizada a separação por cromatografia de coluna de sílica gel, obtiveram-se dois produtos com maior R_f do que o reagente de partida, não sendo nenhum deles identificado como o aducto pretendido **176**. Dos dois produtos obtidos apenas se identificou o composto com maior R_f como sendo a oxazolidina **175** (54%) (Esquema 2.16 e Tabela 2, página 62).



Esquema 2.16

Os resultados obtidos não são satisfatórios, mas podem ser enquadrados em resultados já descritos por Tsuge *et al.*^[53] Conclui-se, assim, que o ileto de azometino **156** reage com o paraformaldeído como dipolarófilo originando a oxazolidina **175**. Para se confirmar que realmente o paraformaldeído reage como dipolarófilo em reacções de cicloadição com o ileto de azometino **156**, fez-se um ensaio exactamente nas mesmas condições descritas acima mas na ausência de dipolarófilo. Após uma hora de reacção, já não existia *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina no meio reaccional procedendo-se à sua purificação por cromatografia de coluna de sílica gel. Esta reacção forneceu a oxazolidina **175** em muito bom rendimento (87%) (Tabela 2, página 62).

Tabela 2 - Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino **156** com os dipolarófilos **174**, **177**, **178** e na ausência deste.



Dipolarófilo	Aducto obtido	Aquecimento clássico	
		Tempo reacção (min.)	η (%)
 174	 175	60	54
Ausência	 175	60	87
 177	 179	60	73
 178	 180	60	14

^[a] Fl designa o núcleo flavona ligado pela sua posição 4' ao heterociclo apresentado.

Tendo em conta os resultados anteriores decidiu efectuar-se a mesma reacção em presença de outros aldeídos, um contendo um grupo substituinte sacador de electrões (*p*-nitrobenzaldeído) e outro um grupo dador de electrões (*p*-metoxibenzaldeído). Usou-se *p*-metoxibenzaldeído (2 equiv.) em maior quantidade que *p*-nitrobenzaldeído (1 equiv.), tendo em conta que o *p*-metoxibenzaldeído é menos reactivo neste tipo de reacção. Em ambos os ensaios, uma hora de reacção foi suficiente para o consumo total da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, sendo que no final da reacção ainda existia benzaldeído de partida no meio reaccional. No caso em que se usou o *p*-nitrobenzaldeído, obtiveram-se dois produtos com maior *R_f* que a *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina, sendo o produto com menor *R_f* o produto da cicloadição esperado **179** (73%) e o outro a oxazolidina **175** em muito pequena quantidade (Tabela 2, página 62). Relativamente à reacção de cicloadição com o *p*-metoxibenzaldeído também se obtiveram duas fracções, sendo a fracção com maior *R_f* o aducto

pretendido **180** em muito baixo rendimento (14%) (Tabela 2, página 62) e a outra fracção uma mistura da 4'-aminoflavona **154** e da oxazolidina **175**. A mistura destes dois compostos foi verificada pela análise do espectro de RMN de ^1H onde se observa na zona aromática os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos núcleos flavona (núcleo flavona de **154** e núcleo flavona de **175**) e na zona alifática surgem dois tripletos (δ 3,52 e 4,23 ppm) e um singuleto (δ 4,96 ppm) correspondentes ao núcleo oxazolidina de **175**. No espectro de massa por ESI observou-se o pico a m/z 238 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 57) correspondente à 4'-aminoflavona.

Tendo em conta os ensaios efectuados, pode-se concluir que o ileto de azometino **156** não reage ou é muito pouco reactivo com dipolarófilos ricos em electrões. A reactividade deste ileto com dipolarófilos pobres em electrões (benzaldeídos) é controlada pelos substituintes presentes, sendo menor no caso de substituintes dadores de electrões.

2.3 Caracterização estrutural

As transformações realizadas ao longo deste trabalho tiveram como resultado a introdução de anéis do tipo pirrolidina, pirrol ou oxazolidina na posição 4' do núcleo flavona. De seguida, apresenta-se a caracterização estrutural por RMN dos produtos de cicloadição obtidos (**165-168**, **175**, **179** e **180**).

Após a análise dos espectros de RMN das díades obtidas (**165-168**, **175**, **179** e **180**), concluiu-se que a introdução de um anel heterocíclico na posição 4' do núcleo flavona não causou alterações significativas nos desvios químicos de RMN de ^1H e de ^{13}C , excepto, no caso em que se introduziu um anel de pirrol. Em face disto, apresenta-se em seguida a caracterização detalhada do núcleo flavona que é semelhante em todos os aductos (excepto para a díade **168**). É de referir que a numeração usada é a correspondente às díades e similar à correspondente ao núcleo flavona para melhor comparação (por exemplo, Figura 2.6, página 65).

As ressonâncias dos prótons e carbonos do núcleo flavona foram identificados pelos seus espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C , HSQC e HMBC, e também por comparação com a caracterização obtida da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina.

Uma das principais características do espectro de RMN de ^1H do núcleo flavona (por exemplo, Figura 2.7, página 66) é o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância de H-3'' a δ 6,71-6,74 ppm. A ressonância dos prótons H-5'', H-6'', H-7'' e H-8'' não é afectada pela

presença de substituintes na posição 4'. Assim, foi possível identificar as ressonâncias características:

- O sinal do protão H-6'' surge na forma de duplo duplete de dupletos, a δ 7,39-7,41 ppm;
- O sinal do protão H-8'' surge na forma de duplete ou duplo duplete, a δ 7,54-7,55 ppm;
- O sinal do protão H-7'' surge na forma de duplo duplete de dupletos, a δ 7,62-7,71 ppm;
- O sinal do protão H-5'' surge na forma de duplo duplete, a δ 8,21-8,22 ppm.

O sinal correspondente à ressonância de H-7'' surge sempre a valores de frequência mais elevados do que os sinais correspondentes às ressonâncias de H-6'' e H-8'', devido ao efeito mesomérico deprotector do grupo carbonilo. O sinal correspondente à ressonância de H-5'' ainda surge a valores de frequência mais elevados do que o H-7'', devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotectores do grupo carbonilo.

Finalmente, identificaram-se os sinais correspondentes à ressonância dos protões H-3',5' e H-2',6', que surgem na forma de dupletos a δ 6,57-6,79 ppm e δ 7,84-7,87 ppm, respectivamente. Os protões H-3',5' encontram-se mais protegidos do que os protões H-2',6', porque estão *orto* relativamente a um substituinte rico em electrões.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C permite identificar inequivocamente o sinal correspondente ao carbono carbonílico (C-4''), que surge a um elevado valor de frequência (δ 178,3 ppm). Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C e recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (por exemplo, Figura 2.8, página 67) identificaram-se os desvios correspondentes à ressonância de C-3'', C-8'', C-6'', C-5'' e C-7'', respectivamente a 104,6-105,1, 117,8-117,9, 124,8-125,2, 125,2-125,6 e 133,3-133,4 ppm. Foi também possível identificar dois sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-3',5' (δ 111,8-112,3 ppm) e C-2',6' (δ 127,7-128,0 ppm).

A atribuição dos carbonos quaternários* C-1', C-4', C-2'', C4a'' e C8a'' foi feita recorrendo ao espectro de HMBC (por exemplo, Figura 2.9, página 68). Na zona aromática surgem os sinais correspondentes à ressonância do carbono C-1' (δ 119,0-120,6 ppm), C-4a'' (124,0-124,9 ppm), C-4' (147,0-149,2 ppm), C-8a'' (δ 156,1-156,2 ppm) e C-2'' (δ 163,7-164,2 ppm).

* Ao longo deste trabalho, a designação “carbono quaternário” quer dizer carbono não ligado a protões.

(3a*R, 6a*S**)-3a,4,6,6a-Tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3*aH*)-diona (165)**

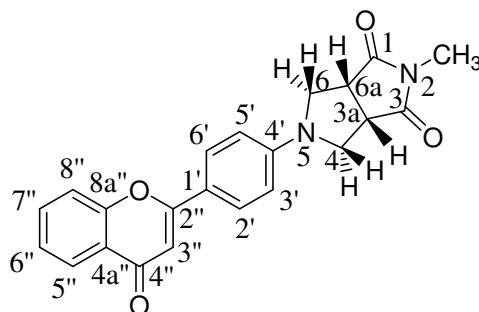


Figura 2.6 - Estrutura de (3a*R**, 6a*S**)-3a,4,6,6a-tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3*aH*)-diona **165** e respectiva numeração.

No espectro de RMN de ^1H do cicloaducto **165** (Figura 2.7, página 66), a ressonância do grupo *N*-CH₃ aparece como um singuleto a δ 3,04 ppm. A ressonância dos protões equivalentes H-4_{cis} e H-6_{cis}* surge a δ 3,35-3,45 ppm em forma de multipeto, impedindo a determinação das constantes de acoplamento ($J_{\text{H4cis-H3a}}$, $J_{\text{H6cis-H6a}}$ e J_{gem}). Os protões H-3a e H-6a são equivalentes e aparecem como um duplete a δ 3,55 ppm com $J_{\text{H3a-H4cis,H6a-H6cis}} = 8,0$ Hz. A δ 4,07 ppm surge um duplete correspondente a H-4_{trans} e H-6_{trans}† com uma constante geminal de $J_{\text{gem}} = 10,7$ Hz. Como estes protões se encontram mais próximos do grupo carbonilo (C-1 ou C-3) encontram-se mais desprotegidos que H-4_{cis} e H-6_{cis}, e apenas acoplam com o seu vizinho H-4_{cis} e H-6_{cis}, respectivamente.

A identificação dos carbonos do grupo *N*-CH₃, C-4,6 e C-3a,6a foi possível recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) (Figura 2.8, página 67). Estes carbonos surgem a valores de frequência baixos, sendo que o desvio correspondente à ressonância do carbono do grupo *N*-CH₃ surge a δ 25,5 ppm, enquanto que a δ 44,1 ppm surge a ressonância de C-3a,6a e a δ 50,6 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4,6.

* A designação H-4_{cis} e H-6_{cis} significa que estes protões estão *cis* relativamente aos protões H-3a e H-6a, respectivamente.

† A designação H-4_{trans} e H-6_{trans} significa que estes protões estão *trans* relativamente aos protões H-3a e H-6a, respectivamente.

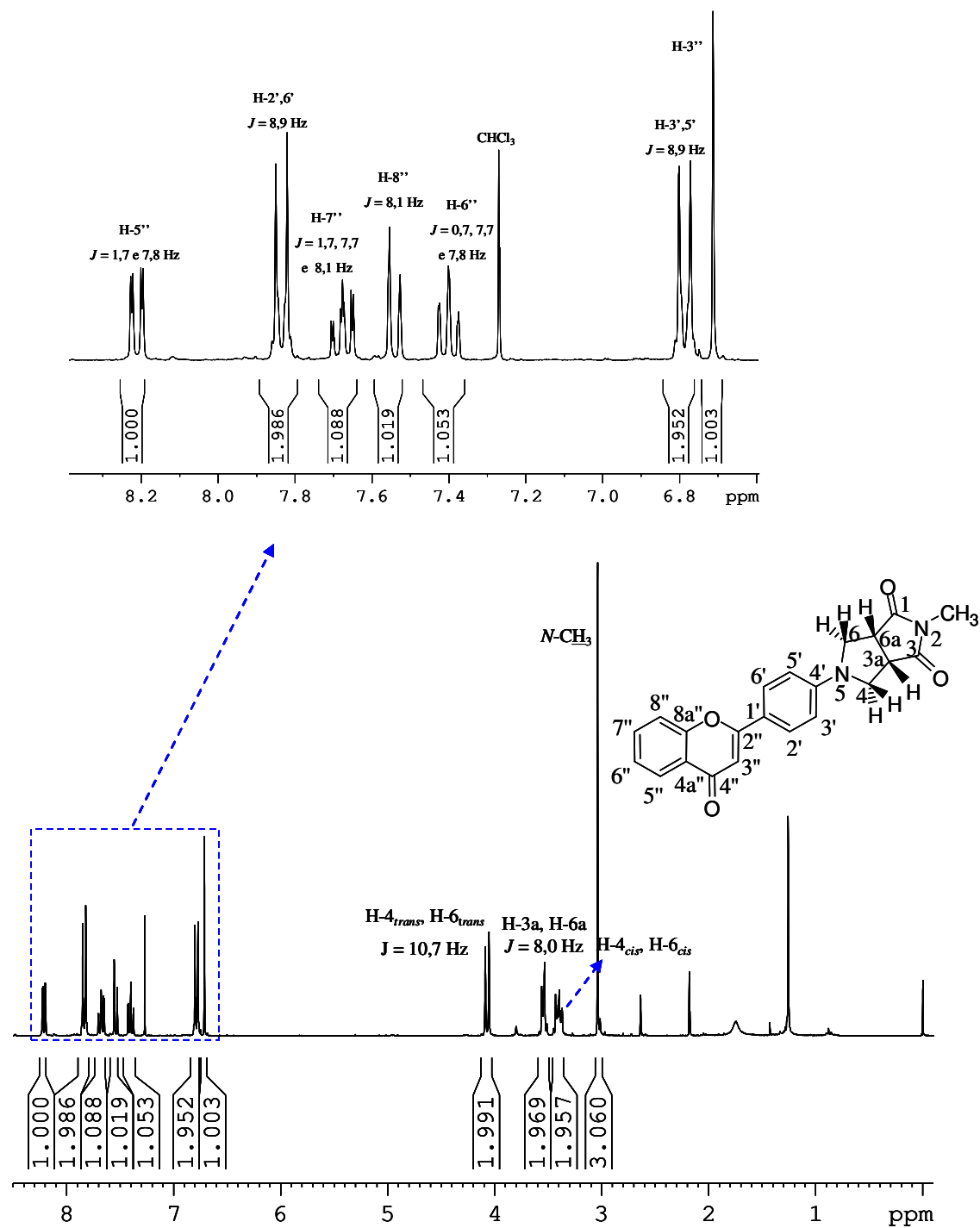


Figura 2.7 - Espectro de RMN de 1H de (3aR*, 6aS*)-3a,4,6,6a-tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona **165**.

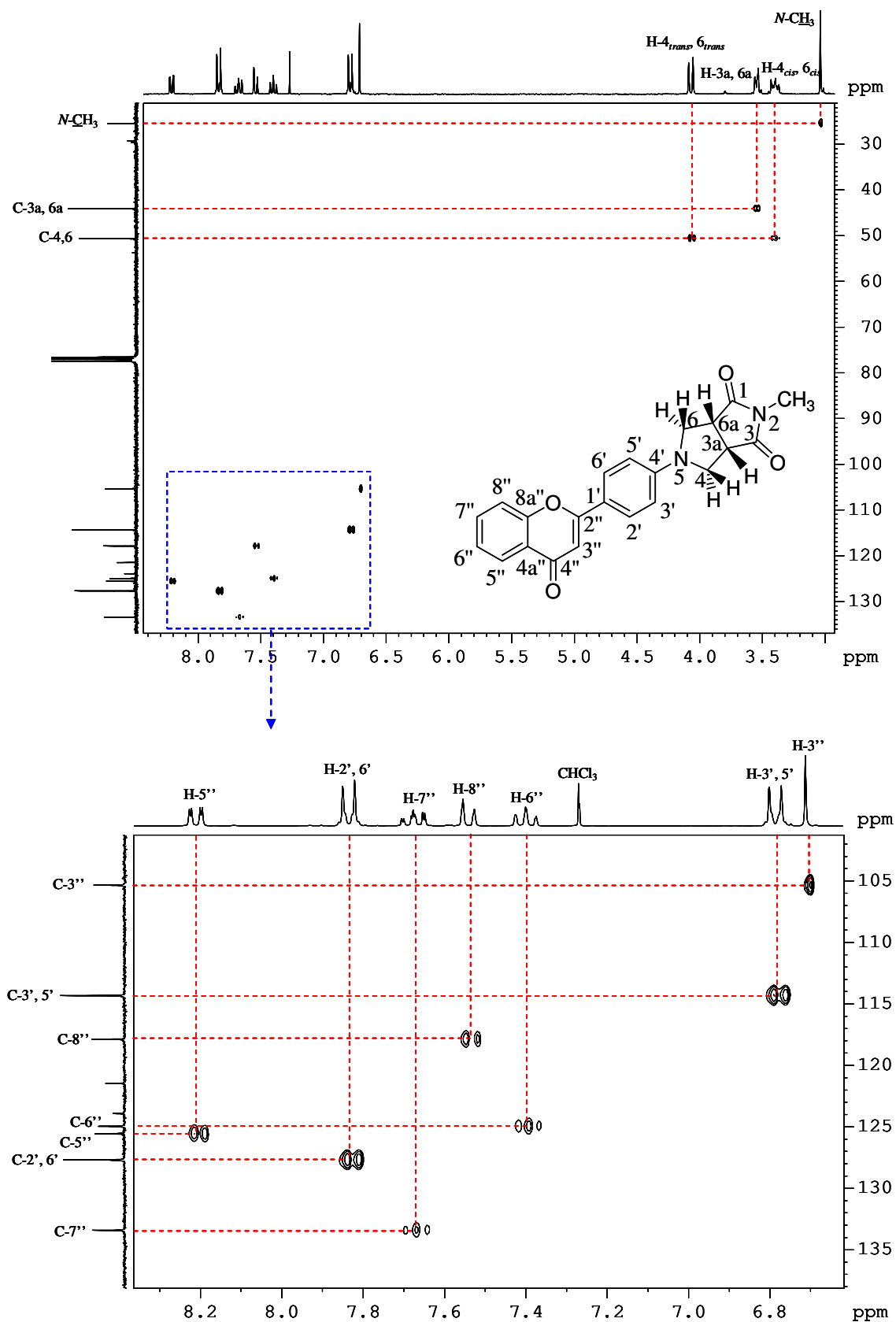


Figura 2.8 - Espectro de HSQC de (3aR*, 6aS*)-3a,4,6,6a-tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-c]pirrol-1,3(2H,3aH)-diona **165**.

Por fim, os carbonos carbonílicos C-1 e C-3 foram identificados recorrendo ao espectro de RMN de ^{13}C e de HMBC (Figura 2.9), surgindo ambos a um elevado valor de frequência (δ 178,3 ppm). No espectro de HMBC verifica-se a sua correlação com $N\text{-CH}_3$, H-3a,6a e H-4,6.

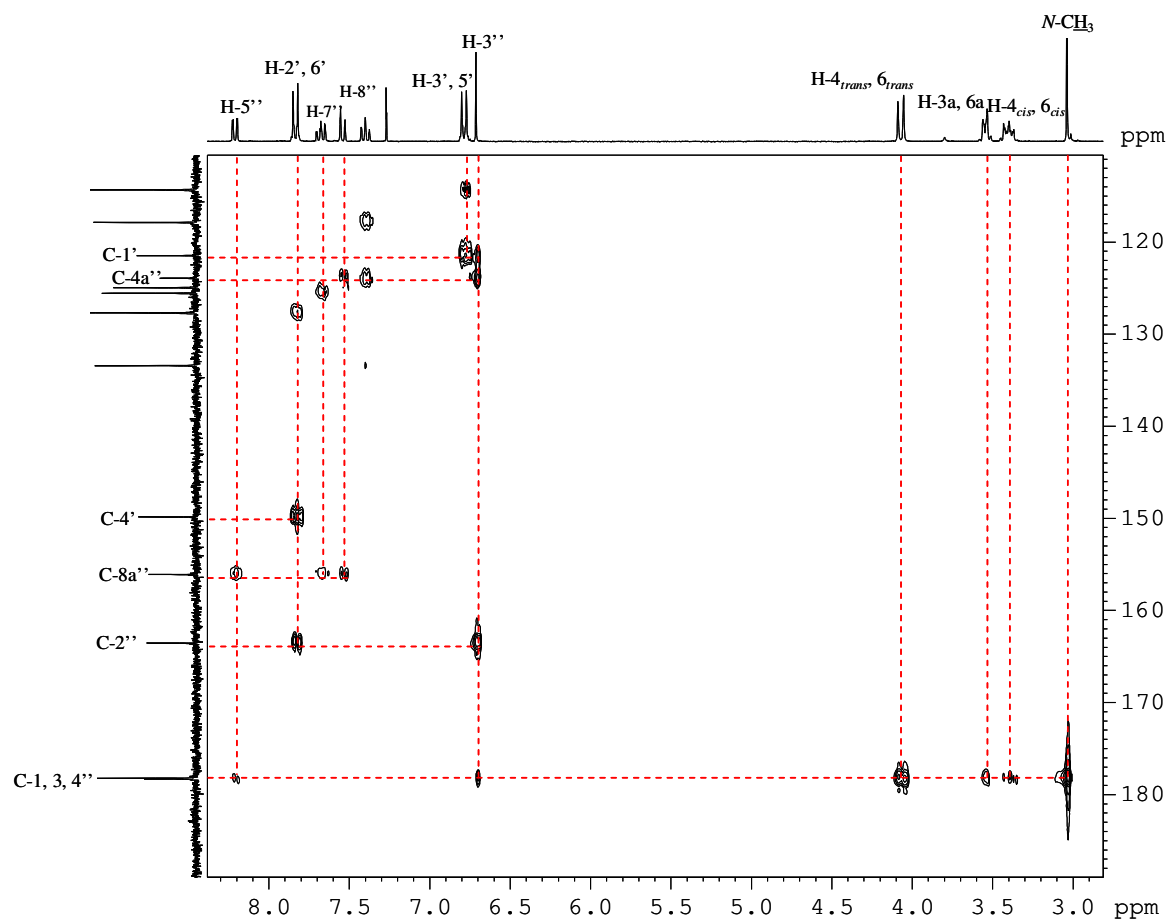


Figura 2.9 - Espectro de HMBC de (3a*R**, 6a*S**)-3a,4,6,6a-tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-diona **165**.

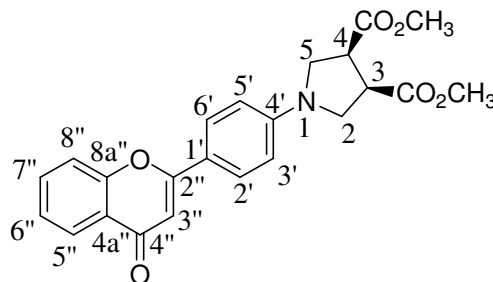
(3*R, 4*S**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (166)**

Figura 2.10 - Estrutura de (3*R**, 4*S**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166** e respectiva numeração.

Pela análise do espectro de RMN de ^1H de (3*R**, 4*S**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166** observa-se a δ 3,75 ppm um sinal na forma de singuleto característico da ressonância dos prótons dos grupos OCH_3 . Também surgem dois multipletos a δ 3,50-3,55 ppm e δ 3,71-3,86 ppm correspondentes aos prótons do anel pirrolidina (H-2, H-3, H-4 e H-5). A identificação inequívoca destes prótons foi conseguida recorrendo ao auxílio do espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135 e de HSQC. No espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135 (Figura 2.11, página 70), verificou-se a existência de um grupo CH_2 (correspondente a C-2 e C-5) a δ 49,4 ppm e, analisando o espectro de HSQC (Figura 2.12, página 70), este permitiu identificar inequivocamente a ressonância dos prótons H-2 e H-5 a δ 3,71-3,86 ppm. Por exclusão de partes, a ressonância dos prótons H-3 e H-4 corresponde ao multiplete já referido a δ 3,50-3,55 ppm sendo que a ressonância dos respectivos carbonos C-3 e C-4 surge a δ 44,9 ppm. Como os sinais relativos aos prótons H-2, H-3, H-4 e H-5 aparecem na forma de multiplete, não foi possível calcular o valor das constantes de acoplamento. No entanto, o valor da constante de acoplamento $J_{\text{H3-H4}}$ deve ser correspondente a uma configuração *cis*, pois, segundo a teoria das reacções de cicloadição, a estereoquímica do dipolarófilo é conservada no produto final.

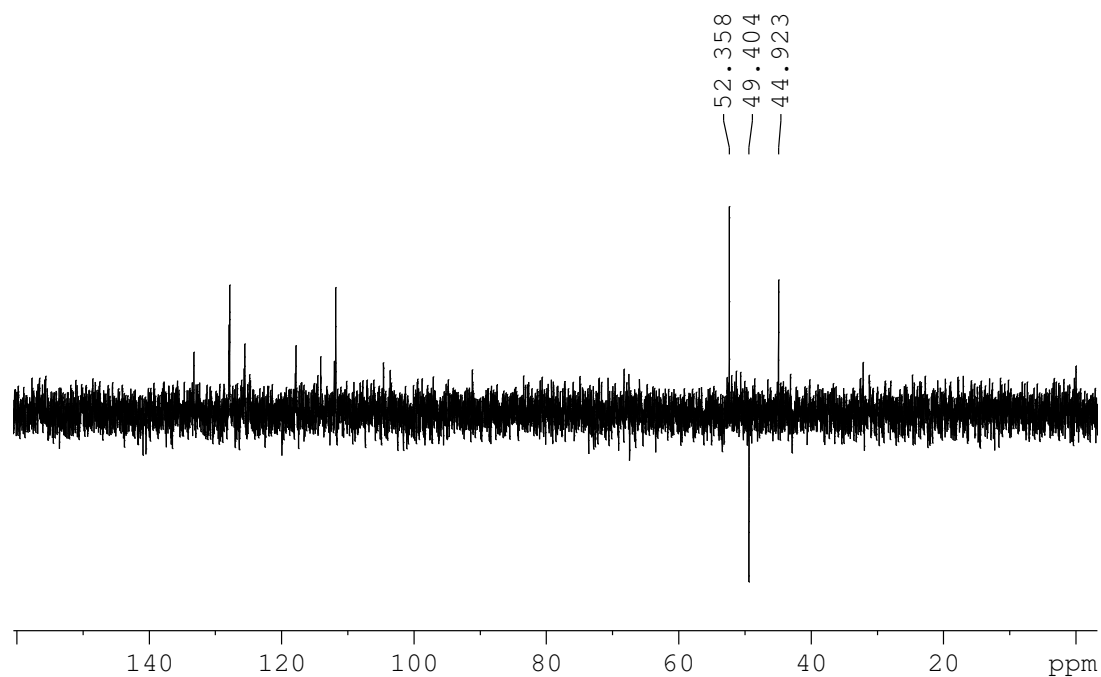


Figura 2.11 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135 de $(3R^*, 4S^*)$ -1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166**.

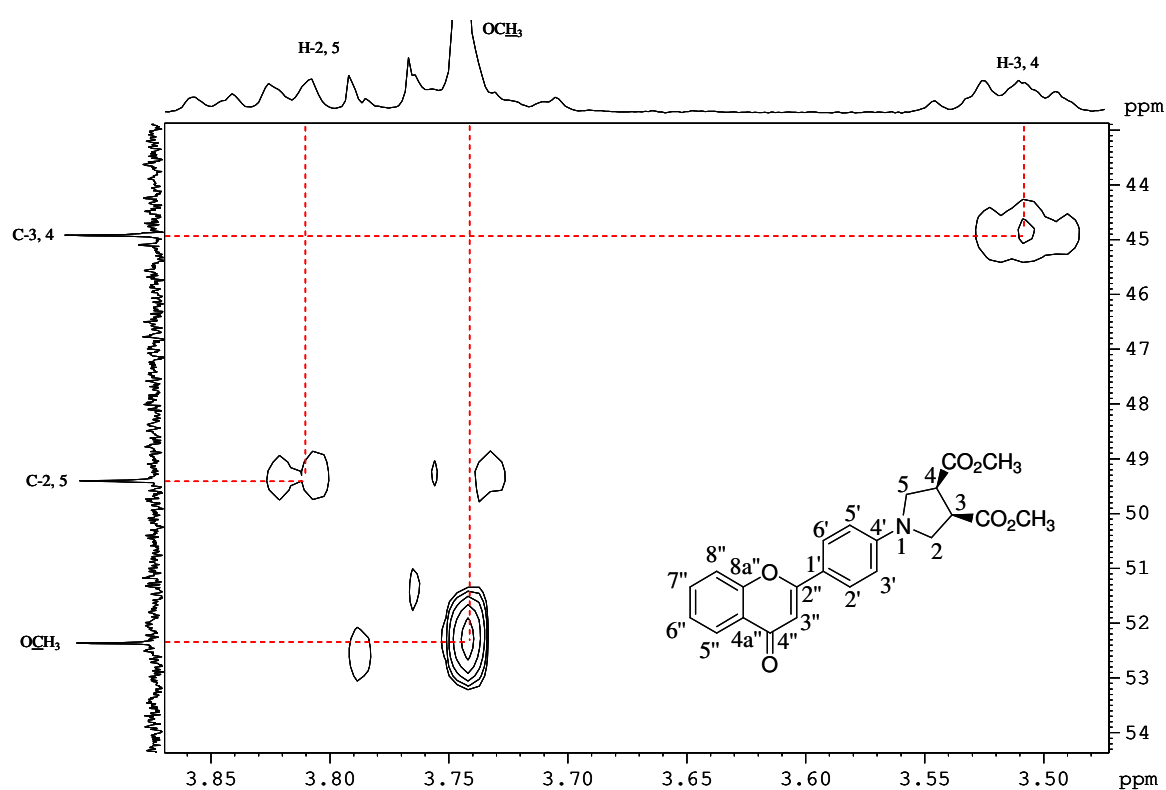


Figura 2.12 - Espectro de HSQC de $(3R^*, 4S^*)$ -1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166**.

Os únicos carbonos que faltavam identificar eram o carbono do grupo OCH_3 e os carbonos carbonílicos dos grupos CO_2CH_3 . O carbono do grupo OCH_3 foi identificado a δ 52,4 ppm recorrendo ao espectro de HSQC, e os carbonos carbonílicos dos grupos CO_2CH_3 foram identificados recorrendo ao espectro de RMN de ^{13}C e de HMBC, surgindo ambos a um elevado valor de frequência (δ 171,7 ppm). No espectro de HMBC (Figura 2.13) verificou-se a correlação do carbono carbonílico do grupo CO_2CH_3 com os prótons H-2,5, H-3,4 e com CO_2CH_3 .

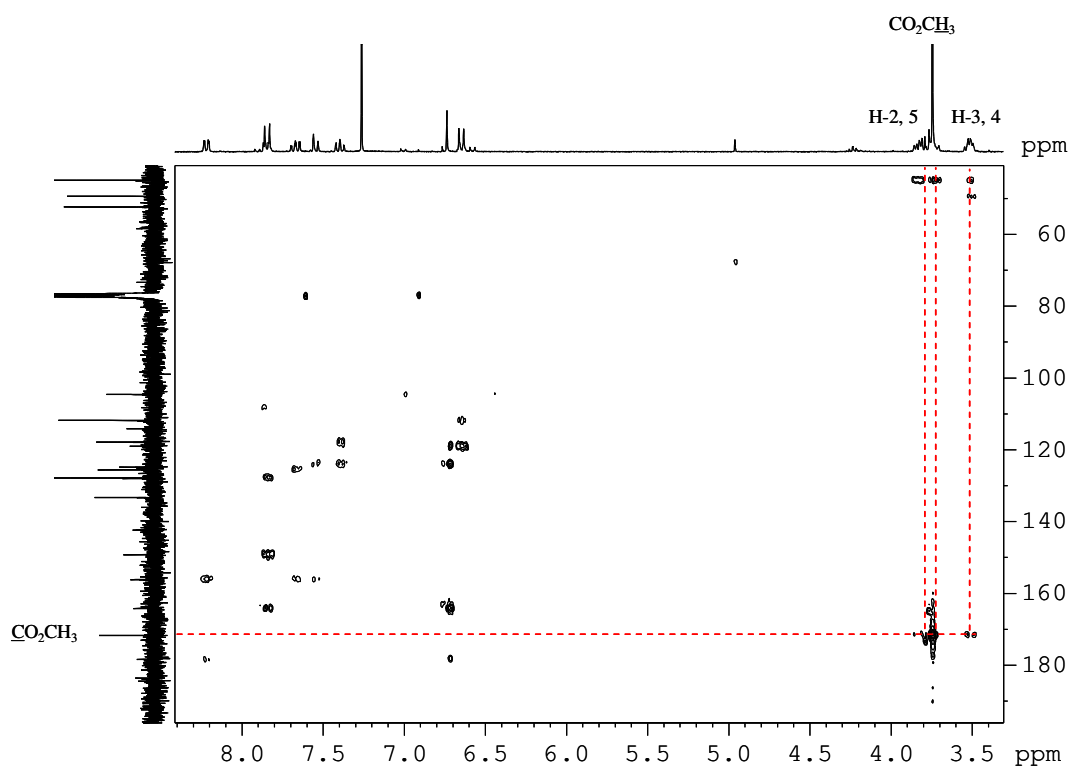


Figura 2.13 - Espectro de HMBC de (3*R**, 4*S**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **166**.

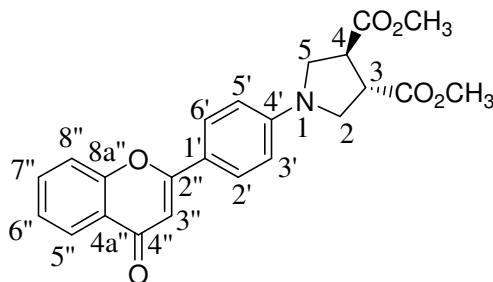
(3*R, 4*R**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (167)**

Figura 2.14 - Estrutura de (3*R**, 4*R**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **167** e respectiva numeração.

O espectro de RMN de ^1H de (3*R**, 4*R**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo **167** é muito semelhante ao do aducto **166**. No caso do aducto **167**, também surge a δ 3,78 ppm um sinal intenso na forma de singuleto característico da ressonância dos prótons dos grupos OCH_3 . Observam-se também dois multipletos a δ 3,64-3,68 ppm e δ 3,72-3,89 ppm correspondentes aos prótons do anel pirrolidina (H-2, H-3, H-4 e H-5). De forma semelhante ao feito anteriormente para o aducto **166**, através do espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135 verificou-se a existência de um grupo CH_2 (correspondente a C-2 e C-5) a δ 49,8 ppm e recorrendo ao espectro de HSQC foi apenas possível identificar que H-2 e H-5 surgem a δ 3,64-3,68 ppm e δ 3,72-3,89 ppm. Novamente, por exclusão de partes, foram atribuídos os prótons H-3 e H-4 a δ 3,64-3,68 ppm sendo que a ressonância dos carbonos C-3 e C-4 surge a δ 45,4 ppm.

Faltavam identificar os carbonos correspondentes ao grupo OCH_3 e os carbonos carbonílicos do grupo CO_2CH_3 . Os primeiros foram identificados a δ 52,6 ppm recorrendo ao espectro de HSQC, e os espectros de RMN de ^{13}C e de HMBC permitiram a atribuição dos carbonos carbonílicos a um elevado valor de frequência (δ 172,2 ppm). No espectro de HMBC verificou-se a sua correlação com os prótons H-2,5, H-3,4 e com CO_2CH_3 .

À semelhança do espectro de RMN de ^1H do aducto **166**, os sinais correspondentes aos prótons H-2, H-3, H-4 e H-5 surgem como multipletos não possibilitando o cálculo das respectivas constantes de acoplamento. Neste caso, como o dipolarófilo apresenta uma configuração *trans*, a $J_{\text{H}3-\text{H}4}$ deve corresponder a uma configuração *trans*.

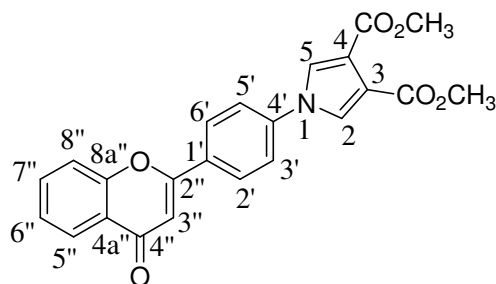
1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1H-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo (168)

Figura 2.15 - Estrutura de 1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1H-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo **168** e respectiva numeração.

Analizando o espectro de RMN de ^1H de 1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1H-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo **168** (Figura 2.16) verifica-se que na zona alifática apenas surge um sinal bastante intenso na forma de singuleto a δ 3,89 ppm e que é característico da ressonância dos prótons do grupo OCH_3 . A δ 7,71 ppm observa-se outro sinal bastante intenso na forma de singuleto e foi atribuído à ressonância dos prótons H-2,5.

Recorrendo ao espectro de HSQC, identificou-se o sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-2,5 a δ 125,9 ppm. A análise dos espectros de RMN de ^{13}C e de HSQC não foi suficiente para a atribuição de todos os carbonos. A identificação dos carbonos quaternários (C-3, C-4 e CO_2CH_3) só foi possível recorrendo ao espectro de HMBC. Os carbonos carbonílicos do grupo CO_2CH_3 surgem sempre a desvios químicos elevados e, por isso, foram atribuídos a δ 163,5 ppm. A correlação deste sinal com H-2,5 e OCH_3 confirmou a atribuição feita. O sinal que ainda não estava identificado a δ 118,1 ppm encontrava-se correlacionado com H-2,5 permitindo atribuir, por exclusão de partes, à ressonância de C-3 e C-4.

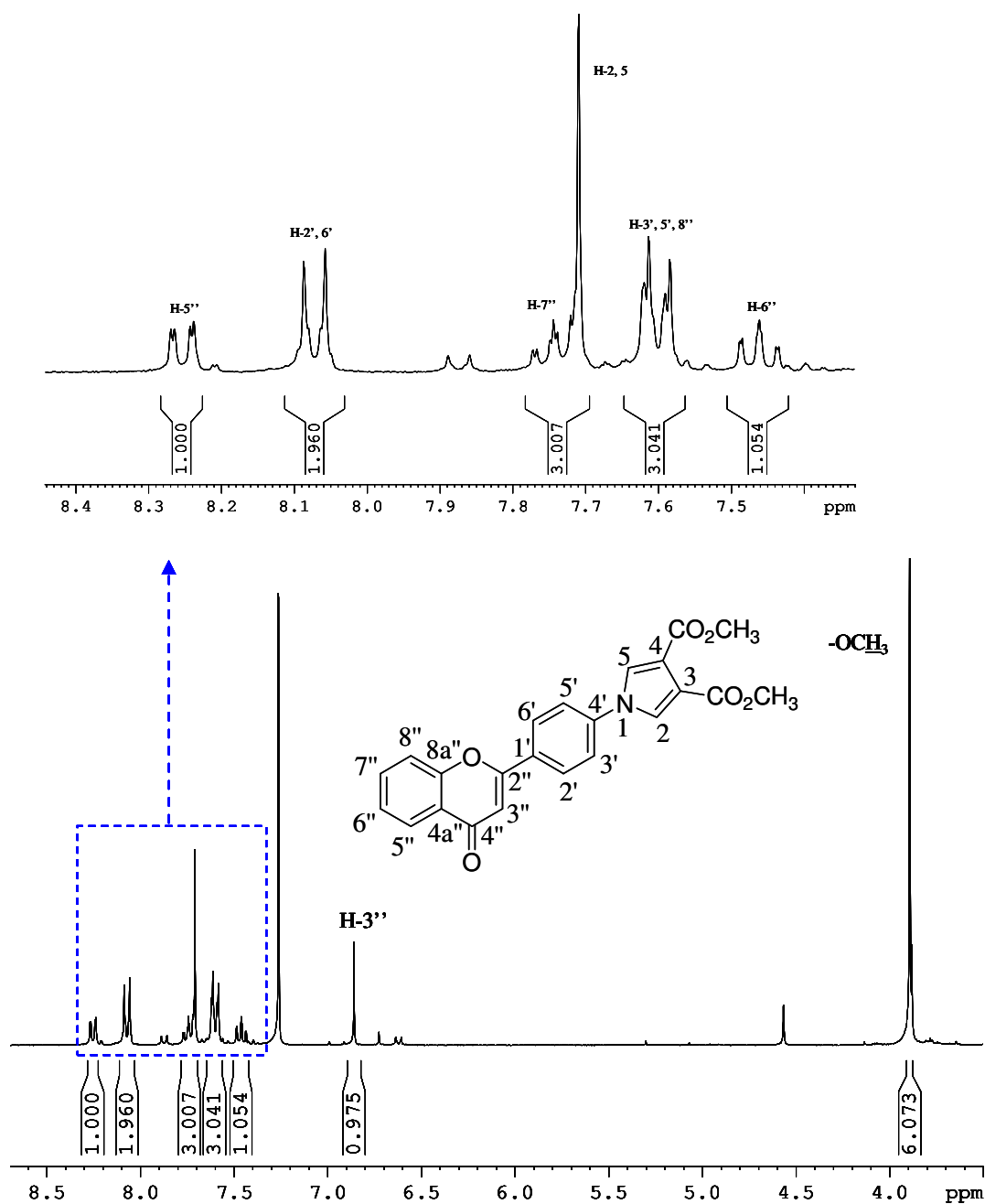


Figura 2.16 - Espectro de RMN de ^1H de 1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo **168**.

Comparando os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das díades **166-168**, verificaram-se grandes alterações. As diferenças mais marcantes no espectro de RMN ^1H da díade **168**, surgiram na zona alifática onde apenas se observou um sinal na forma de singuleto correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxilo, e na zona aromática também se verificou um sinal bastante intenso na forma de singuleto que foi atribuído à ressonância dos prótons equivalentes H-

2,5. Os prótons H-3',5' apareceram a maiores desvios químicos quando comparados com os aductos **166** e **167**, devido à introdução do anel de pirrol em C-4' (posição *orto*) que apresenta um efeito desprotector. Todos os outros prótons (H-2',6', H-3'', H-5''-H-8'') surgem também a desvios químicos superiores relativamente aos aductos **166** e **167**, no entanto, não são significativamente afectados quando comparados com H-2,5 e H-3',5' (Tabela 3, página 76).

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C , as diferenças mais significativas dizem respeito aos carbonos do anel de pirrol (C2-C5), que surgem a desvios químicos bastante superiores (Tabela 4, página 77). Os carbonos C-1', C-3',5' e C-4' surgem também a maiores desvios químicos. O aumento destes valores é devido ao efeito desprotector do anel de pirrol. No caso de todos os outros carbonos este efeito desprotector não se faz sentir (Tabela 4, página 77). Estes factos mostram que a introdução de um grupo diferente em C-4' não causa grandes alterações no núcleo cromona.

Tabela 3 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H das díades **166-168**.

Composto	Díade 166	Díade 167	Díade 168
OCH_3	3,75 s	3,78 s	3,89 s
H-2	3,71-3,86 m	3,64-3,68 m 3,72-3,89 m	7,71 s
H-3	3,50-3,55 m	3,64-3,68 m	-
H-4	3,50-3,55 m	3,64-3,68 m	-
H-5	3,71-3,86 m	3,64-3,68 m 3,72-3,89 m	7,71 s
H-2'	7,85 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,84 d $J = 8,9 \text{ Hz}$	8,07 d $J = 8,8 \text{ Hz}$
H-3'	6,65 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,64 d $J = 8,9 \text{ Hz}$	7,58-7,62 m
H-5'	6,65 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,64 d $J = 8,9 \text{ Hz}$	7,58-7,62 m
H-6'	7,85 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,84 d $J = 8,9 \text{ Hz}$	8,07 d $J = 8,8 \text{ Hz}$
H-3''	6,74 s	6,72 s	6,86 s
H-5''	8,22 dd $J = 1,6 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	8,22 dd $J = 1,6 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	8,25 dd $J = 1,5 \text{ e } 7,7 \text{ Hz}$
H-6''	7,40 ddd $J = 1,0, 7,7 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	7,39 ddd $J = 1,1, 7,6 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	7,46 ddd $J = 0,9, 7,5 \text{ e } 7,7 \text{ Hz}$
H-7''	7,62 ddd $J = 1,6, 7,7 \text{ e } 8,1 \text{ Hz}$	7,67 ddd $J = 1,6, 7,6 \text{ e } 7,9 \text{ Hz}$	7,71-7,75 m
H-8''	7,55 d $J = 8,1 \text{ Hz}$	7,54 d $J = 7,9 \text{ Hz}$	7,58-7,62 m

Tabela 4 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das díades **166-168**.

Composto	Díade 166	Díade 167	Díade 168
C-2	49,4	48,2	125,9
C-3	44,9	45,4	118,1
C-4	44,9	45,4	118,1
C-5	49,4	48,2	125,9
C-1'	119,0	119,2	131,0
C-2'	127,8	127,8	128,1
C-3'	111,8	112,0	121,2
C-4'	149,2	149,1	141,0
C-5'	111,8	112,0	121,2
C-6'	127,8	127,8	128,1
C-2''	164,2	164,1	161,7
C-3''	104,6	104,7	108,0
C-4''	178,3	178,3	178,2
C-4a''	124,0	124,9	123,9
C-5''	125,2	125,6	125,8
C-6''	124,8	125,2	125,5
C-7''	133,3	133,3	134,0
C-8''	117,8	117,8	118,2
C-8a''	156,1	156,1	156,2
OCH_3	52,4	52,6	51,8
CO_2CH_3	171,7	172,2	163,5

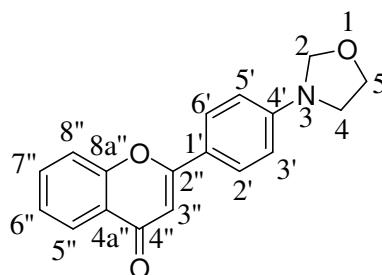
3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina (175)

Figura 2.17 - Estrutura da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina **175** e respectiva numeração.

No espectro de RMN de ^1H da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina **175** (Figura 2.18), o sinal correspondente à ressonância dos prótons H-4 surge na forma de triplete a δ 3,51 ppm e a ressonância de H-5 também aparece como um triplete a δ 4,23 ppm, ambos com $J_{\text{H4-H5}} = 6,4$ Hz. Os prótons H-5 apresentam um maior desvio químico relativamente a H-4 devido ao efeito indutivo sacador de electrões do átomo de oxigénio. A ressonância dos prótons H-2 surge a δ 4,95 ppm na forma de singuleto.

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C foi possível atribuir ao sinal a δ 45,6 ppm a ressonância do C-4, a δ 67,4 ppm o C-5 e a δ 80,3 ppm o C-2. Esta atribuição foi feita tendo em conta o efeito indutivo sacador de electrões do átomo de oxigénio que desprotege mais o C-5 relativamente ao C-4, e o C-2 é o que se encontra mais desprotegido devido ao efeito desprotector de ambos os heteroátomos.

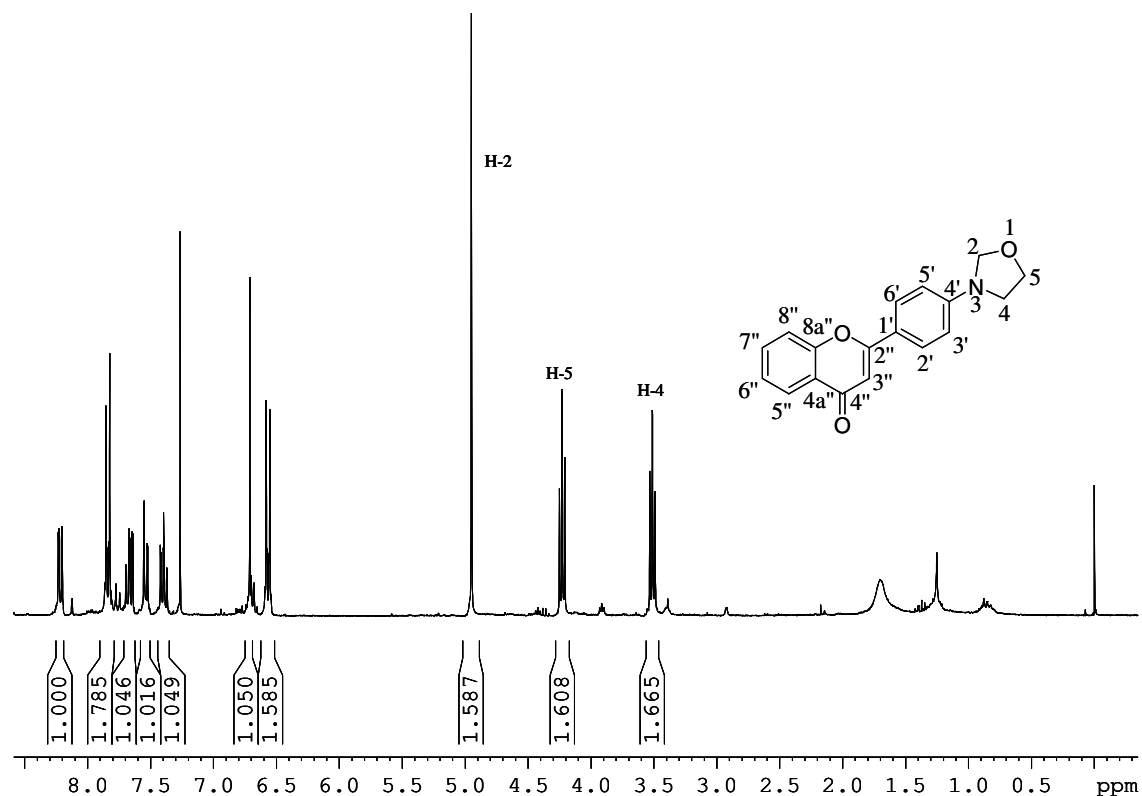


Figura 2.18 - Espectro de RMN de ^1H 3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina **175**.

3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina (**180**)

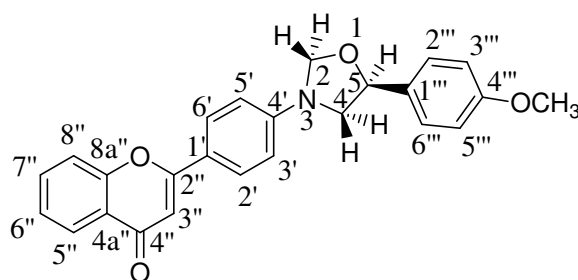


Figura 2.19 - Estrutura da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina **180** e respectiva numeração.

No espectro de RMN de ^1H da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina **180** (Figura 2.20, página 81) observa-se a δ 3,83 ppm um sinal na forma de singuleto característico da

ressonância dos prótons do grupo OCH_3 . Os prótons H-4_{trans} e H-4_{cis}^* surgem a δ 3,42 ppm e a δ 3,85 ppm, respectivamente. O H-4_{trans} surge como um tripleto com $J_{\text{H4trans-H4cis}} = J_{\text{H4trans-H5}} = 8,4$ Hz e o H-4_{cis} aparece na forma de duplo duplete apresentando $J_{\text{H4cis-H5}} = 6,3$ Hz e $J_{\text{H-4cis-H4trans}} = 8,4$ Hz. O sinal a δ 3,85 ppm foi atribuído a H-4_{cis} e não a H-4_{trans} , tendo em conta que este duplo duplete apresenta a maior constante de acoplamento correspondente a uma configuração *cis*. A δ 5,08 ppm e δ 5,24 ppm surgem dois dupletos com $J = 2,7$ Hz que foram atribuídos à ressonância dos prótons H-2. O próton H-5 surge na forma de duplo duplete a δ 5,23 ppm e apresenta $J_{\text{H5-H4cis}} = 6,3$ Hz e $J_{\text{H5-H4trans}} = 8,4$ Hz.

O sinal correspondente à ressonância dos prótons $\text{H-3}''',5'''$ surge a δ 6,94 ppm e correspondente aos prótons $\text{H-2}''',6'''$ surge a δ 7,38 ppm. Ambos os sinais aparecem na forma de duplete e apresentam $J_{\text{H-3}''',5'''-\text{H2}''',6'''} = 8,8$ Hz.

Através da análise do espectro de HSQC foi possível a atribuição de δ 52,7 ppm, δ 80,0 ppm e δ 80,7 ppm à ressonância dos carbonos C-4, C-5 e C-2, respectivamente. O desvio químico característico correspondente à ressonância do carbono do grupo OCH_3 surge a δ 55,3 ppm. Também foi possível a identificação de $\text{C-3}''',5'''$ a δ 114,1 ppm e $\text{C-2}''',6'''$ a δ 127,8 ppm.

Os carbonos quaternários $\text{C-1}'''$ e $\text{C-4}'''$ foram identificados recorrendo ao espectro de HMBC (Figura 2.21, página 82). O $\text{C-1}'''$ foi atribuído a δ 129,3 ppm pela sua correlação com $\text{H-3}''',5'''$ e H-4_{trans} e o $\text{C-4}'''$ foi identificado a δ 159,9 ppm pela sua correlação com OCH_3 , $\text{H-2}''',6'''$ e $\text{H-3}''',5'''$.

Pela análise da Tabela 5 (página 84), constata-se que os prótons $\text{H-3}''',5'''$ se encontram mais protegidos do que os prótons $\text{H-2}''',6'''$, devido a se encontrarem em posição *orto* relativamente a um grupo dador de electrões.

* A designação H-4_{trans} e H-4_{cis} significa que estes prótons estão *trans* e *cis* relativamente ao próton H-5, respectivamente.

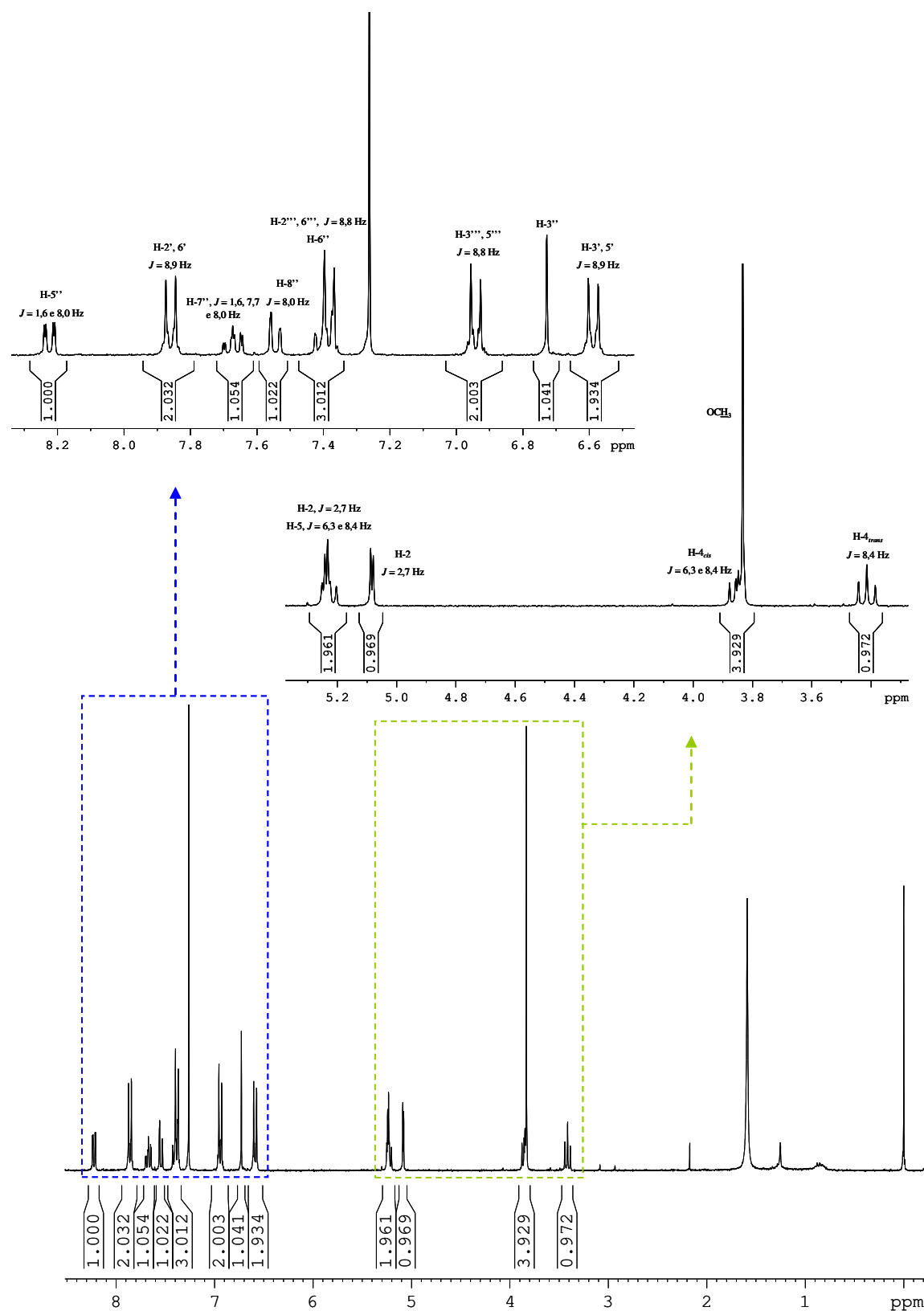


Figura 2.20 - Espectro de RMN da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina **180**.

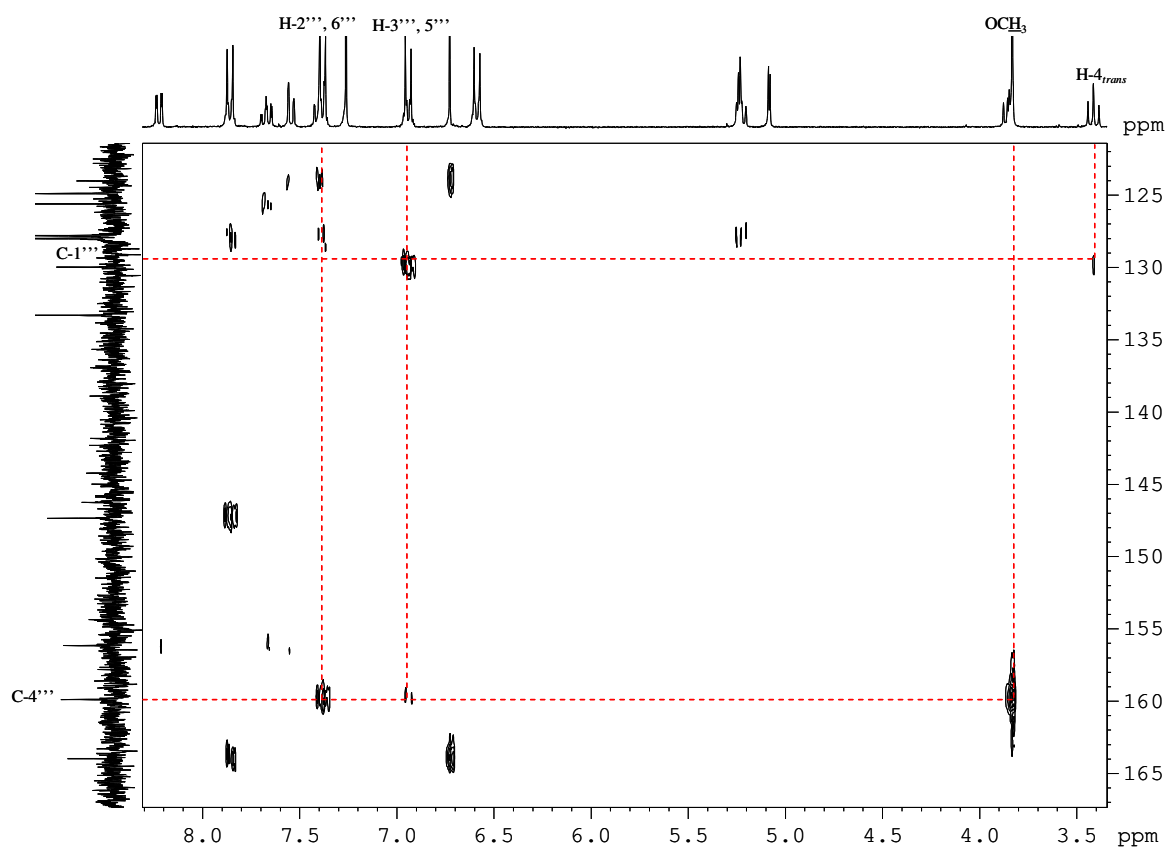


Figura 2.21 - Espectro de HMBC da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina **180**.

3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-nitrofenil)oxazolidina (**179**)

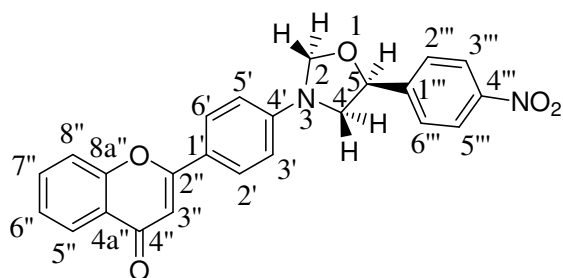


Figura 2.22 - Estrutura da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-nitrofenil)oxazolidina **179** e respectiva numeração.

A análise do espectro de RMN de ^1H da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-nitrofenil)oxazolidina **179** é em tudo semelhante ao da 3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina **180**.

O espectro de RMN de ^1H do aducto **179** permitiu identificar a δ 3,39 ppm o H-4_{trans}^* na forma de tripleto com $J_{\text{H4trans-H4cis}} = J_{\text{H4trans-H5}} = 8,5$ Hz e a δ 3,99 ppm o H-4_{cis} como um duplo duplete e com $J_{\text{H4cis-H5}} = 6,5$ Hz e $J_{\text{H-4cis-H-4trans}} = 8,5$ Hz. Tal como referido anteriormente, o H-4_{cis} foi atribuído a δ 3,99 ppm porque apresentava uma maior constante de acoplamento, logo, uma configuração *cis*. Também foi possível atribuir os dois dupletos a δ 5,15 e 5,30 ppm à ressonância dos protões H-2 com uma $J_{\text{gem}} = 2,6$ Hz. A δ 5,41 ppm surge um duplo duplete correspondente à ressonância de H-5 e apresenta $J_{\text{H5-H4cis}} = 6,5$ Hz e $J_{\text{H5-H4trans}} = 8,5$ Hz. Este espectro permitiu também atribuir o duplete a δ 7,64 ppm à ressonância de $\text{H-2}''',6'''$ e o duplete a δ 8,29 ppm à ressonância de $\text{H-3}''',5'''$, ambos com $J_{\text{H-2}''',6'''-\text{H3}''',5'''} = 8,7$ Hz. Neste caso, e em comparação com o aducto **180**, verifica-se que $\text{H-3}''',5'''$ surgem a maiores valores de frequência. Isto deve-se à presença de um grupo fortemente sacador de electrões (NO_2) em posição *orto* relativamente a $\text{C-3}''',5'''$, que causa desprotecção nos protões directamente ligados a estes carbonos.

Tal como efectuado no caso do aducto **180**, a atribuição de C-2, C-4, C-5 e $\text{C-2}''',6'''$ e $\text{C-3}''',5'''$ foi conseguida recorrendo ao espectro de HSQC (Tabela 6, página 85). O espectro de HMBC permitiu a identificação inequívoca dos carbonos quaternários C-1''' a δ 145,8 ppm e C-4''' a δ 148,0 ppm. O C-1''' foi atribuído pela sua correlação com $\text{H-3}''',5'''$ e H-4_{trans} e C-4''' pela sua correlação com $\text{H-2}''',6'''$ e $\text{H-3}''',5'''$.

* A designação H-4_{trans} e H-4_{cis} significa que estes protões estão *trans* e *cis* relativamente ao protão H-5, respectivamente.

Tabela 5 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H dos aductos **175**, **179** e **180**.

Composto	Aducto 175	Aducto 179	Aducto 180
OCH_3	-	-	3,83 s
H-2	4,95 s	5,15 d $J = 2,6 \text{ Hz}$	5,08 d $J = 2,7 \text{ Hz}$
H-2	4,95 s	5,30 d $J = 2,6 \text{ Hz}$	5,24 d $J = 2,7 \text{ Hz}$
H-4 _{trans}	3,51 t $J = 6,4 \text{ Hz}$	3,39 t $J = 8,5 \text{ Hz}$	3,42 t $J = 8,4 \text{ Hz}$
H-4 _{cis}	3,51 t $J = 6,4 \text{ Hz}$	3,99 dd $J = 6,5 \text{ e } 8,5 \text{ Hz}$	3,85 dd $J = 6,3 \text{ e } 8,4 \text{ Hz}$
H-5	4,23 t $J = 6,4 \text{ Hz}$	5,41 dd $J = 6,5 \text{ e } 8,5 \text{ Hz}$	5,23 dd $J = 6,3 \text{ e } 8,4 \text{ Hz}$
H-2'	7,84 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,87 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,86 d $J = 8,9 \text{ Hz}$
H-3'	6,57 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,61 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,59 d $J = 8,9 \text{ Hz}$
H-5'	6,57 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,61 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	6,59 d $J = 8,9 \text{ Hz}$
H-6'	7,84 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,87 d $J = 9,0 \text{ Hz}$	7,86 d $J = 8,9 \text{ Hz}$
H-3''	6,71 s	6,73 s	6,73 s
H-5''	8,22 dd $J = 1,7 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	8,22 dd $J = 1,6 \text{ e } 7,7 \text{ Hz}$	8,22 dd $J = 1,6 \text{ e } 8,0 \text{ Hz}$
H-6''	7,40 ddd $J = 1,0, 7,7 \text{ e } 7,8 \text{ Hz}$	7,41 ddd $J = 1,1, 7,5 \text{ e } 7,7 \text{ Hz}$	7,36-7,43 m
H-7''	7,67 ddd $J = 1,7, 7,7 \text{ e } 8,1 \text{ Hz}$	7,66-7,71 m	7,67 ddd $J = 1,6, 7,7 \text{ e } 8,0 \text{ Hz}$
H-8''	7,54 dd $J = 1,0 \text{ e } 8,1 \text{ Hz}$	7,55 dd $J = 1,1 \text{ e } 8,4 \text{ Hz}$	7,54 d $J = 8,0 \text{ Hz}$
H-2'''	-	7,64 d $J = 8,7 \text{ Hz}$	7,38 d $J = 8,8 \text{ Hz}$
H-3'''	-	8,29 d $J = 8,7 \text{ Hz}$	6,94 d $J = 8,8 \text{ Hz}$

H-5'''	-	8,29 d $J = 8,7 \text{ Hz}$	6,94 d $J = 8,8 \text{ Hz}$
H-6'''	-	7,64 d $J = 8,7 \text{ Hz}$	7,38 d $J = 8,8 \text{ Hz}$

Tabela 6 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C dos aductos **175**, **179** e **180**.

Composto	Aducto 175	Aducto 179	Aducto 180
OCH ₃	-	-	55,3
C-2	80,3	81,2	80,7
C-4	45,6	52,8	52,7
C-5	67,4	79,0	80,0
C-1'	119,6	120,6	119,8
C-2'	128,0	128,0	128,0
C-3'	112,0	112,3	112,0
C-4'	147,4	147,0	147,4
C-5'	112,0	112,3	112,0
C-6'	128,0	128,0	128,0
C-2''	164,0	163,7	164,0
C-3''	104,8	105,1	104,9
C-4''	178,3	178,3	178,3
C-4a''	124,0	124,0	124,0
C-5''	125,6	125,6	130,0
C-6''	124,9	125,0	124,9
C-7''	133,3	133,4	133,3
C-8''	117,8	117,9	117,9
C-8a''	156,1	156,2	156,2
C-1'''	-	145,8	129,3
C-2'''	-	126,8	127,8
C-3'''	-	124,0	114,1
C-4'''	-	148,0	159,9
C-5'''	-	124,0	114,1
C-6'''	-	126,8	127,8

CAPÍTULO 3:
CONCLUSÕES

CAPÍTULO 3 CONCLUSÕES

3.1 Conclusões gerais

Em termos de conclusões gerais, pode-se sumariar os resultados deste trabalho como:

1) O ileto de azometino gerado *in situ* a partir da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e do paraformaldeído, reage com dipolarófilos pobres em electrões (**158-161**) originando díades flavona-heterociclo nitrogenado (**165-168**). Quando se usaram os dipolarófilos *N*-metilmaleimida, maleato de dimetilo e fumarato de dimetilo, obtiveram-se as díades flavona-pirrolidina (**165-167**) em muito bons rendimentos (87-93%). No entanto, no caso do acetilenodicarboxilato de dimetilo, a reacção originou o produto **168** resultante da oxidação do cicloadducto em baixo rendimento (21%).

Quando se usaram *p*-nitrobenzaldeído e *p*-metoxibenzaldeído como dipolarófilos, obtiveram-se as respectivas díades flavona-oxazolidina **179** (73%) e **180** (14%). Verifica-se, contudo, que a reactividade é controlada pelos grupos substituintes, sendo maior no caso de substituintes sacadores de electrões.

2) O ileto de azometino em estudo não reage com o 2,3-di-hidrofurano, um dipolarófilo rico em electrões.

3) A aplicação de radiação microondas permitiu também a obtenção das díades flavona-heterociclo nitrogenado (**165-167**) em muito bons rendimentos (78-95%). As grandes vantagens deste método de aquecimento foi a redução nos tempos de reacção e o uso de uma temperatura de reacção mais baixa comparativamente com o método de aquecimento clássico.

4) A utilização de dipolarófilos azo como o DEAD e a PTAD não conduziu à formação dos produtos esperados. No entanto, a díade obtida a partir da cicloadição do ileto de azometino **156** com a PTAD forneceu um produto, que tendo em conta a estrutura proposta, poderá ainda assim constituir uma molécula com potenciais aplicações biológicas visto que combina a unidade flavona com outros dois anéis heterocíclicos.

5) A reacção do ileto de azometino **156** com a 1,4-benzoquinona não originou o produto pretendido; no entanto, tendo em conta a estrutura proposta, o referido produto poderá constituir uma molécula biologicamente interessante.

6) As reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino, gerado *in situ* a partir da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina e do paraformaldeído, com dipolarófilos pobres em electrões constitui um método eficiente e versátil para a introdução de anéis heterocíclicos na posição 4' da flavona.

Este método permite obter a combinação do núcleo flavona com anéis heterocíclicos nitrogenados e pode originar o desenvolvimento de uma nova classe de moléculas biologicamente activas assim como um útil bloco de construção de novos compostos em química orgânica e medicinal.

3.2 Desenvolvimento futuro

Tendo em conta os resultados obtidos neste trabalho, pode referir-se de forma geral algumas perspectivas futuras:

1) Testar a reactividade do ileto de azometino em estudo com outros dipolarófilos pobres em electrões; por exemplo, outros dipolarófilos azo que permitam a obtenção de 1,2,4-triazolidinas podendo referir-se outros azodicarboxilatos de dialquilo (por exemplo, azodicarboxilato de diisopropilo) ou mesmo outros alcenos ou aldeídos com anéis cíclicos contendo heteroátomos permitindo a formação de moléculas com um maior número de anéis heterocíclicos (por exemplo, cromona-3-carbaldeído).

2) Sintetizar as oxazolidinas **175**, **179** e **180** aplicando radiação microondas como método alternativo de aquecimento.

3) Estudar a oxidação os aductos **165-167** e **175**, **179** e **180**.

É interessante relembrar aqui a frase citada por George S. Hammond, Norris Award Lecture, 1968: *“The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties.”*

CAPÍTULO 4:
PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Técnicas gerais, solventes e reagentes

Cromatografia

Cromatografia de camada fina (TLC)

A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina (TLC) em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merk.

As purificações por cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄, Merck, com uma espessura de 0,5 mm e activadas a 100 °C durante 12 horas.

As placas foram observadas à luz ultravioleta, a λ 254 e/ou 366 nm.

Cromatografia de coluna

As purificações por cromatografia em coluna foram efectuadas utilizando sílica gel 60, da Merck, de granulometria 70-230 mesh. A mistura de solventes (proporção volume/volume) usada como eluente é indicada em cada caso específico.

Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Bruker Avance 300. Como padrão interno usou-se o tetrametilsilano. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos em solução de deuteroclorofórmio. Nas caracterizações efectuadas por RMN de próton indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

Os assinalamentos inequívocos das ressonâncias dos prótons e carbonos foram efectuados com recurso às técnicas bidimensionais de HSQC e HMBC e alguns casos ao espectro de RMN de ¹³C-DEPT-135.

Espectrometria de Massa

Os espectros de massa de íão positivo ESI foram obtidos utilizando um espectómetro Q-ToF 2 [diluindo 1 μ L de uma solução da amostra ($\sim 10^{-5}$ M), em clorofórmio ou metanol, em 200 μ L de uma solução de ácido fórmico com concentração 0,1%. O azoto foi utilizado como gás nebulizador

e o árgon como gás de colisão. A voltagem da agulha foi ajustada a 3000V, com a fonte de ião a 80 °C e a temperatura de dessolvatação a 150 °C. A voltagem do cone foi 30V]. A elevada resolução do espectro de massa (EI, 70 eV) foi medido num espectrómetro de massa VG Autospec M.

Pontos de fusão

Os valores dos pontos de fusão foram determinados usando um aparelho Buchi B-540 com tubos capilares abertos.

Microondas

As sínteses efectuadas usando irradiação com microondas foram efectuadas num equipamento de microondas Ethos Synth da Milestone Inc.

Solventes e reagentes

Solventes

Os solventes usados nas transformações efectuadas ao longo deste trabalho e nas operações de purificação, quando necessárias, eram analiticamente puros ou foram purificados por destilação.

O tetra-hidrofurano, foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre potássio, e destilado em seguida.

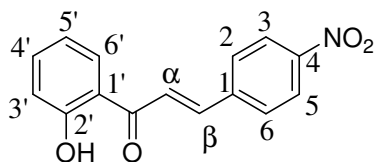
O 1,2,4-triclorobenzeno foi seco e guardado sobre molecular sieves 3 ou 4 Å. Os molecular sieves foram activados previamente numa mulfla (300 °C, 3 horas) e secos sob pressão reduzida. Antes de se usar o solvente, este foi deixado na presença de molecular sieves activados durante uma semana.

Reagentes

Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.

4.2 Síntese dos reagentes de partida

(*E*)-2'-hidroxi-4-nitrocalcona (**152**)

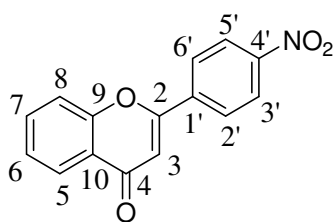


A uma solução de 2'-hidroxiacetofenona (113 mg; 0,83 mmol) em THF seco (10 ml), adicionou-se lentamente hidreto de sódio (43,9 mg; 1,83 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante vinte minutos, tendo-se adicionado de seguida o *p*-nitrobenzaldeído (251 mg; 1,66 mmol) previamente dissolvido em THF seco (5 ml). A solução foi agitada à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto durante cerca de duas horas. Após este período, verteu-se a mistura sobre água (10 ml) e gelo (5 g) e acidificou-se o meio (pH~3) com uma solução de ácido clorídrico. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (10 ml) e lavado com água (2x10 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com o auxílio do evaporador rotativo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura hexano:acetato de etilo (1:1) como eluente. O sólido laranja obtido foi cristalizado em etanol com bom rendimento (153,8 mg, 69%).

p.f.: 209-211 °C (Lit.^[70] 209 °C)

RMN de ¹H: δ = 6,99-7,04 (m, 2H, H-3',5'), 7,58 (dt, 1H, H-4', J = 1,5 e 7,8 Hz), 7,86 (d, 1H, H- β , J = 15,5 Hz), 8,14 (d, 2H, H-2,6, J = 9,1 Hz), 8,15 (d, 1H, H- α , J = 15,5 Hz), 8,20 (dt, 1H, H-6', J = 1,5 e 8,3 Hz), 8,27 (d, 2H, H-3,5, J = 9,1 Hz), 12,15 (s, 1H, OH).

4'-nitroflavona (**153**)



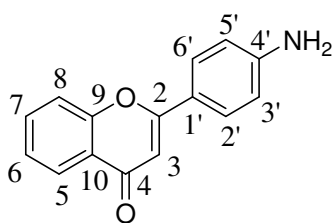
A uma solução de 2'-hidroxi-4-nitrocalcona **152** (125,9 mg; 0,47 mmol) em DMSO (1 ml), adicionou-se uma quantidade catalítica de iodo (4,6 mg; 0,02 mmol). A mistura foi refluxada, com agitação magnética e sob atmosfera inerte, durante 30 minutos. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (10 ml) e gelo (5 g) e adicionou-se um pouco de tiosulfato de sódio (~ 0,1 g). O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio (10 ml) e lavado com uma solução de tiosulfato de sódio a 20% (2x10

ml). A fase orgânica resultante foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotativo. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando a mistura hexano:acetato de etilo (1:1) como eluente. O sólido amarelo pálido obtido foi cristalizado em etanol com bom rendimento (72 mg, 58%).

p.f.: 237 °C (**Lit.**^[71] 244-245 °C)

RMN de ¹H: δ = 6,92 (s, 1H, H-3), 7,48 (dt, 1H, H-6, J = 0,8 e 7,8 Hz), 7,62 (dd, 1H, H-8, J = 0,8 e 7,8 Hz), 7,76 (dt, 1H, H-7, J = 1,6 e 7,8 Hz), 8,12 (d, 2H, H-2',6', J = 9,0 Hz), 8,24 (dd, 1H, H-5, J = 1,6 e 7,8 Hz), 8,39 (d, 2H, H-3',5', J = 9,0 Hz).

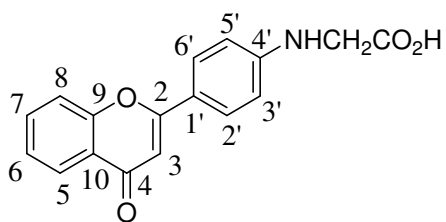
4'-aminoflavona (154)



A uma mistura de metanol/acetona na proporção de 1:1 (6 ml) adicionou-se Pd/C a 10% (79,9 mg) e formato de amónio (50,4 mg, 8,0 mmol). Colocou-se a mistura reaccional em refluxo, sob atmosfera de azoto e com agitação magnética vigorosa. Após se verificar formação de efervescência (cerca de 1 minuto), adicionou-se a 4'-nitroflavona **153** (106,8 mg, 0,40 mmol). A reacção foi mantida em refluxo, com agitação magnética vigorosa e sob atmosfera de azoto durante cerca de uma hora. Terminado este período, removeu-se o catalisador por filtração, através de celite, lavou-se esta com acetona (2x50 ml) e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em clorofórmio (10 ml) e lavado com água (2x10 ml). A fase orgânica foi seca por sulfato e sódio anidro e o solvente evaporado à secura. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente diclorometano:acetona na proporção de 3:1. O sólido amarelo obtido foi cristalizado em etanol com muito bom rendimento (76,5 mg, 81%).

p.f.: 215-216 °C (**Lit.**^[72] 156,4-157,1 °C)

RMN de ¹H: δ = 6,05 (sl, 2H, NH_2), 6,68 (d, 2H, H-3',5', J = 8,7 Hz), 6,74 (s, 1H, H-3), 7,45 (dd, 1H, H-6, J = 1,0 e 7,7 Hz), 7,71 (dd, 1H, H-8, J = 1,0 e 8,3 Hz), 7,76 (ddd, 1H, H-7, J = 1,5, 7,7 e 8,3 Hz), 7,81 (d, 2H, H-2',6', J = 8,7 Hz), 8,00 (dd, 1H, H-5, J = 1,5 e 7,7 Hz).

***N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina (126)****Método A**

A uma suspensão da 4'-aminoflavona **154** (66,3 mg, 0,28 mmol) em metanol (2 ml), adicionou-se tampão fosfato 1M (0,4 ml), tamponizando a solução a pH 7,4. Adicionou-se ácido glioxálico (61,3 mg, 0,67 mmol) e muito lentamente cianoboro-hidreto de sódio (56,9 mg, 0,91 mmol). Colocou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, a 100 °C. Após três horas de reacção, verteu-se a mistura reaccional sobre água (10 ml) e gelo (5 g) e acidificou-se até pH 3 com uma solução de ácido clorídrico. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água (50 ml). O sólido amarelo obtido foi cristalizado em metanol com bom rendimento (49,2 mg, 60%).

Método B

A uma suspensão da 4'-aminoflavona **154** (162,8 mg, 0,69 mmol) em acetonitrilo (5 ml), adicionou-se ácido glioxálico (150,4 mg, 1,63 mmol) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (470,9 mg, 2,22 mmol). Colocou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, a 80 °C. Após vinte e quatro horas de reacção, verteu-se a mistura reaccional sobre água (20 ml) e gelo (10 g) e acidificou-se até pH 3 com uma solução de ácido clorídrico. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água (50 ml). O resíduo obtido foi purificado por coluna de sílica gel usando como eluente diclorometano e aumentando gradualmente a sua polaridade até diclorometano:metanol na proporção de 1:1. Obteve-se um sólido amarelo em moderado rendimento (93,3 mg, 46%).

p.f.: dec. (Lit.^[37] 231,6-232,9 °C)

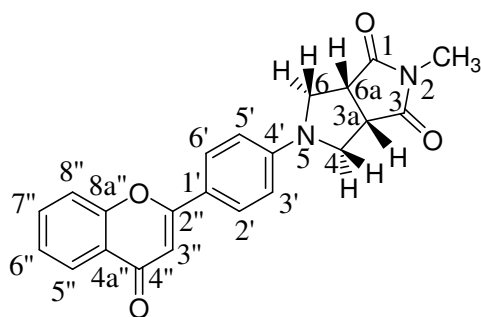
RMN de ¹H: δ = 3,94 (sl, 2H, CH₂), 6,72 (d, 2H, H-3',5', *J* = 8,8 Hz), 6,80 (s, 1H, H-3), 7,46 (dt, 1H, H-6, *J* = 1,2 e 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, H-8, *J* = 7,8 Hz), 7,79 (dt, 1H, H-7, *J* = 1,5 e 7,8 Hz), 7,88 (d, 2H, H-2',6', *J* = 8,8 Hz), 8.02 (dd, 1H, H-5, *J* = 1,2 e 7,8 Hz).

4.3 Reacções de cicloadição 1,3-dipolar do ileto de azometino resultante da reacção da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina com paraformaldeído perante diversos dipolarófilos

4.3.1 Procedimento geral para as cicloadições 1,3-dipolar usando condições de aquecimento clássico

A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,0 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,2 mg, 0,51 mmol) e o respectivo dipolarófilo (5 equiv.)* em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada sob atmosfera de azoto, até ao consumo total da *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126**. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o 1,2,4-triclorobenzeno da mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e, de seguida, procedeu-se à purificação do resíduo usando como eluente hexano:acetato de etilo na proporção de 1:2.

(3a*R**, 6a*S**)-3a,4,6,6a-Tetra-hidro-2-metil-5-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolo[3,4-*c*]pirrol-1,3(2*H*,3a*H*)-diona (**165**)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,3 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,4 mg, 0,51 mmol) e *N*-metilmaleimida (57,0 mg, 0,51 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada durante uma hora e quinze minutos, seguindo o procedimento geral. A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etilo 1:2) e

forneceu o aducto **165** como um sólido amarelo (35,3 mg, 92%).

p.f.: 263-265 °C

RMN de ¹H: δ = 3,04 (s, 3H, N-CH₃), 3,35-3,45 (m, 2H, H-4_{cis}, 6_{cis}), 3,55 (d, 2H, H-3a, 6a, *J* = 8,0 Hz), 4,07 (d, 2H, H-4_{trans}, 6_{trans}, *J* = 10,7 Hz), 6,71 (s, 1H, H-3''), 6,79 (d, 2H, H-3', 5', *J* = 8,9

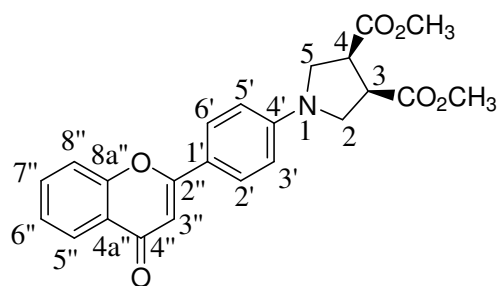
* Excepto nos casos em que se usou *p*-metoxibenzaldeído (2 equiv.) e *p*-nitrobenzaldeído (1 equiv.).

(Hz), 7,40 (ddd, 1H, H-6'', $J = 0,7, 7,7$ e $7,8$ Hz), 7,54 (d, 1H, H-8'', $J = 8,1$ Hz), 7,68 (ddd, 1H, H-7'', $J = 1,7, 7,7$ e $8,1$ Hz), 7,84 (d, 2H, H-2',6', $J = 8,9$ Hz), 8,21 (dd, 1H, H-5'', $J = 1,7$ e $7,8$ Hz).

RMN de ^{13}C : $\delta = 25,5$ (N-CH₃), 44,1 (C-3a,6a), 50,6 (C-4,6), 105,3 (C-3''), 114,3 (C-3',5'), 117,9 (C-8''), 121,5 (C-1'), 123,9 (C-4a''), 125,0 (C-6''), 125,6 (C-5''), 127,7 (C-2',6'), 133,4 (C-7''), 149,8 (C-4'), 156,1 (C-8a''), 163,5 (C-2''), 178,3 (C-1,3 e C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 375 ([M+H]⁺, 100), 397 ([M+Na]⁺, 6), 749 ([2M+H]⁺, 3), 771 ([2M+Na]⁺, 19).

(3R*, 4S*)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (166)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (29,6 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,0 mg, 0,50 mmol) e maleato de dimetilo (0,06 ml, 0,50 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada durante uma hora e trinta minutos, seguindo o procedimento geral. A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etilo 1:2) e forneceu o aducto **166** como um sólido amarelo (37,9 mg, 93%).

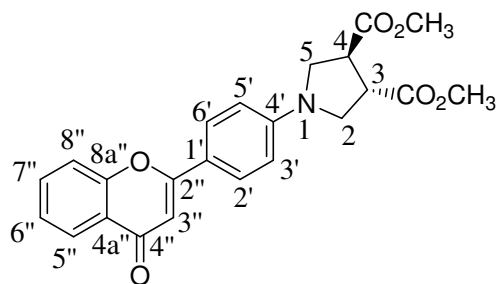
p.f.: 197-198 °C

RMN de ^1H : $\delta = 3,50$ - $3,55$ (m, 2H, H-3,4), 3,75 (s, 6H, CO₂CH₃), 3,71-3,86 (m, 4H, H-2,5), 6,65 (d, 2H, H-3',5', $J = 9,0$ Hz), 6,74 (s, 1H, H-3''), 7,40 (ddd, 1H, H-6'', $J = 1,0, 7,7$ e $7,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, H-8'', $J = 8,1$ Hz), 7,62 (ddd, 1H, H-7'', $J = 1,6, 7,7$ e $8,1$ Hz), 7,85 (d, 2H, H-2',6', $J = 9,0$ Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5'', $J = 1,6$ e $7,8$ Hz).

RMN de ^{13}C : $\delta = 44,9$ (C-3,4), 49,4 (C-2,5), 52,4 (CO₂CH₃), 104,6 (C-3''), 111,8 (C-3',5'), 117,8 (C-8''), 119,0 (C-1'), 124,0 (C-4a''), 124,8 (C-6''), 125,2 (C-5''), 127,8 (C-2',6'), 133,3 (C-7''), 149,2 (C-4'), 156,1 (C-8a''), 164,2 (C-2''), 171,7 (CO₂CH₃), 178,3 (C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 408 ($[M+H]^+$, 100), 430 ($[M+Na]^+$, 13), 446 ($[M+K]^+$, 4), 815 ($[2M+H]^+$, 8), 837 ($[2M+Na]^+$, 33).

(3*R, 4*R**)-1-[4-(cromon-2-il)fenil]pirrolidina-3,4-dicarboxilato de dimetilo (167)**



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,7 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,6 mg, 0,52 mmol) e fumarato de dimetilo (74,9 mg, 0,52 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada durante uma hora e quarenta minutos, seguindo o procedimento geral. A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etilo 1:2) e forneceu o aducto **167** como um sólido amarelo (37,0 mg, 87%).

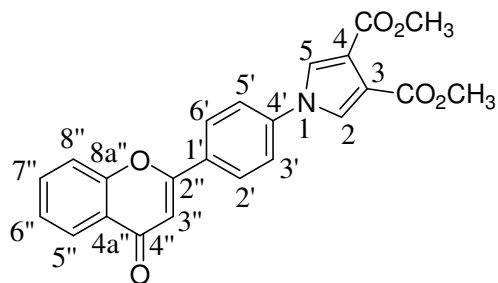
p.f.: 217-219 °C

RMN de 1H : δ = 3,64-3,68 (m, 4H, H-3,4 e H-2,5), 3,78 (s, 6H, CO_2CH_3), 3,72-3,89 (m, 2H, H-2,5), 6,64 (d, 2H, H-3',5', J = 8,9 Hz), 6,72 (s, 1H, H-3''), 7,39 (ddd, 1H, H-6'', J = 1,1, 7,6 e 7,8 Hz), 7,54 (d, 1H, H-8'', J = 7,9 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7'', J = 1,6, 7,6 e 7,9 Hz), 7,84 (d, 2H, H-2',6', J = 8,9 Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5'', J = 1,6 e 7,8 Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 45,4 (C-3,4), 48,2 (C-2,5), 52,6 (CO_2CH_3), 104,7 (C-3''), 112,0 (C-3',5'), 117,8 (C-8''), 119,2 (C-1'), 124,9 (C-4a''), 125,2 (C-6''), 125,6 (C-5''), 127,8 (C-2',6'), 133,3 (C-7''), 149,1 (C-4'), 156,1 (C-8a''), 164,1 (C-2''), 172,2 (CO_2CH_3), 178,3 (C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 408 ($[M+H]^+$, 100), 430 ($[M+Na]^+$, 6), 837 ($[2M+Na]^+$, 14).

1-[4-(cromon-2-il)fenil]-1*H*-pirrol-3,4-dicarboxilato de dimetilo (168)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,7 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,6 mg, 0,52 mmol) e acetilenodicarboxilato de dimetilo (73,9 mg, 0,52 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada durante trinta minutos, seguindo o procedimento geral. A purificação foi efectuada por cromatografia em coluna de sílica gel (hexano/acetato de etilo 1:2) e forneceu a díade **168** como um sólido amarelo (9 mg, 21%).

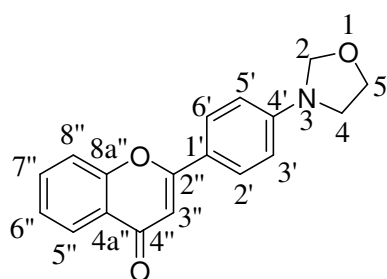
p.f.: 231-232 °C

RMN de ^1H : δ = 3,89 (s, 6H, CO_2CH_3), 6,86 (s, 1H, H-3''), 7,46 (ddd, 1H, H-6'', J = 0,9, 7,5 e 7,7 Hz), 7,58-7,62 (m, 3H, H-3',5' e H-8''), 7,71 (s, 2H, H-2,5), 7,71-7,75 (m, 1H, H-7''), 8,07 (d, 2H, H-2',6', J = 8,8 Hz), 8,25 (dd, 1H, H-5'', J = 1,5 e 7,7 Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 51,8 (CO_2CH_3), 108,0 (C-3''), 118,1 (C-3,4), 118,2 (C-8''), 121,2 (C-3',5'), 123,9 (C-4a''), 125,5 (C-6''), 125,8 (C-5''), 125,9 (C-2,5), 128,1 (C-2',6'), 131,0 (C-1'), 134,0 (C-7''), 141,0 (C-4'), 156,2 (C-8a''), 161,7 (C-2''), 163,5 (CO_2CH_3), 178,2 (C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 404 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 12), 426 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 442 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 8), 829 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 38).

3-[4-(cromon-2-il)fenil]oxazolidina (175)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,8 mg, 0,10 mmol) e paraformaldeído (15,7 mg, 0,52 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada sob atmosfera de azoto, durante uma hora e quinze minutos. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o 1,2,4-triclorobenzeno da mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e, de seguida, procedeu-se à purificação do resíduo usando

como eluente hexano:acetato de etilo na proporção de 1:2. Obteve-se o aducto **175** como um sólido amarelo (26,7 mg, 87%).

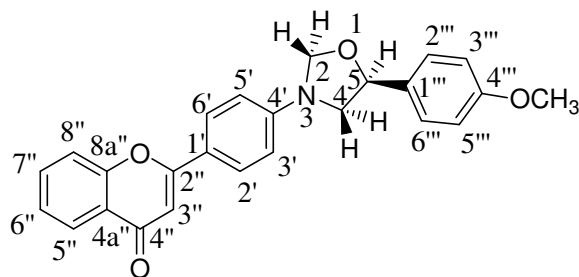
p.f.: 180-182 °C

RMN de ^1H : δ = 3,51 (t, 2H, H-4, J = 6,4 Hz), 4,23 (t, 2H, H-5, J = 6,4 Hz), 4,95 (s, 2H, H-2), 6,57 (d, 2H, H-3',5', J = 9,0 Hz), 6,71 (s, 1H, H-3''), 7,40 (ddd, 1H, H-6'', J = 1,0, 7,7 e 7,8 Hz), 7,54 (dd, 1H, H-8'', J = 1,0 e 8,1 Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7'', J = 1,7, 7,7 e 8,1 Hz), 7,84 (d, 2H, H-2',6', J = 9,0 Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5'', J = 1,7 e 7,8 Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 45,6 (C-4), 67,4 (C-5), 80,3 (C-2), 104,8 (C-3''), 112,0 (C-3',5'), 117,8 (C-8''), 119,6 (C-1'), 124,0 (C-4a''), 124,9 (C-6''), 125,6 (C-5''), 128,0 (C-2',6'), 133,3 (C-7''), 147,4 (C-4'), 156,1 (C-8a''), 164,0 (C-2''), 178,3 (C-4').

EM/ESI m/z (int. rel.): 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 316 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 15), 332 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 6), 609 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 58), 902 ($[\text{3M}+\text{Na}]^+$, 9).

3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-metoxifenil)oxazolidina (**180**)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,1 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,3 mg, 0,51 mmol) e *p*-metoxibenzaldeído (27,8 mg, 0,20 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada sob atmosfera de azoto, durante uma hora e quinze minutos. Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o 1,2,4-triclorobenzeno da mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e, de seguida, procedeu-se à purificação do resíduo usando como eluente hexano:acetato de etilo na proporção de 1:2. Obteve-se o aducto **180** como um sólido amarelo (5,5 mg, 14%).

p.f.: 163-164 °C

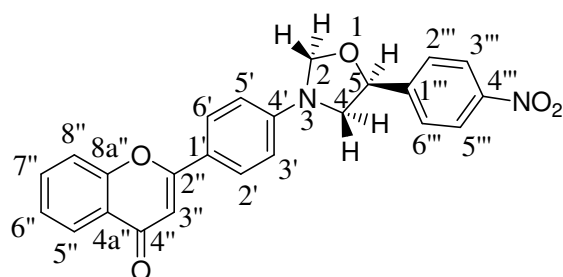
RMN de ^1H : δ = 3,42 (t, 1H, H-4_{trans}, J = 8,4 Hz), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (dd, 1H, H-4_{cis}, J = 6,3 e 8,4 Hz), 5,08 (d, 1H, H-2, J = 2,7 Hz), 5,23 (dd, 1H, H-5, J = 6,3 e 8,4 Hz), 5,24 (d, 1H, H-

2, $J = 2,7$ Hz), 6,59 (d, 2H, H-3',5', $J = 8,9$ Hz), 6,73 (s, 1H, H-3''), 6,94 (d, 2H, H-3''',5''', $J = 8,8$ Hz), 7,38 (d, 2H, H-2''',6''', $J = 8,8$ Hz), 7,36-7,43 (m, 1H, H-6''), 7,54 (d, 1H, H-8'', $J = 8,0$ Hz), 7,67 (ddd, 1H, H-7'', $J = 1,6, 7,7$ e $8,0$ Hz), 7,86 (d, 2H, H-2',6', $J = 8,9$ Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5'', $J = 1,6$ e $8,0$ Hz).

RMN de ^{13}C : $\delta = 52,7$ (C-4), 55,3 (OCH_3), 80,0 (C-5), 80,7 (C-2), 104,9 (C-3''), 112,0 (C-3',5'), 114,1 (C-3''',5'''), 117,9 (C-8''), 119,8 (C-1'), 124,0 (C-4a''), 124,9 (C-6''), 127,8 (C-2''',6'''), 128,0 (C-2',6'), 129,3 (C-1'''), 130,0 (C-5''), 133,3 (C-7''), 147,4 (C-4'), 156,2 (C-8a''), 159,9 (C-4'''), 164,0 (C-2''), 178,3 (C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 400 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 422 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 6), 821 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 6).

3-[4-(cromon-2-il)fenil]-5-(4-nitrofenil)oxazolidina (179)



A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (31,1 mg, 0,11 mmol), paraformaldeído (15,8 mg, 0,53 mmol) e *p*-nitrobenzaldeído (16,0 mg, 0,11 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi refluxada sob atmosfera de azoto, durante uma hora e quinze minutos. Após o

arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o 1,2,4-triclorobenzeno da mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e, de seguida, procedeu-se à purificação do resíduo usando como eluente hexano:acetato de etilo na proporção de 1:2. Obteve-se o aducto **179** como um sólido amarelo (30,0 mg, 73%).

p.f.: 229-230 °C

RMN de ^1H : $\delta = 3,39$ (t, 1H, H-4_{trans}, $J = 8,5$ Hz), 3,99 (dd, 1H, H-4_{cis}, $J = 6,5$ e $8,5$ Hz), 5,15 (d, 1H, H-2, $J = 2,6$ Hz), 5,30 (d, 1H, H-2, $J = 2,6$ Hz), 5,41 (dd, 1H, H-5, $J = 6,5$ e $8,5$ Hz), 6,61 (d, 2H, H-3',5', $J = 9,0$ Hz), 6,73 (s, 1H, H-3''), 7,41 (ddd, 1H, H-6'', $J = 1,1, 7,5$ e $7,7$ Hz), 7,55 (dd, 1H, H-8'', $J = 1,1$ e $8,4$ Hz), 7,64 (d, 2H, H-2''',6''', $J = 8,7$ Hz), 7,66-7,71 (m, 1H, H-7''), 7,87 (d, 2H, H-2',6', $J = 9,0$ Hz), 8,22 (dd, 1H, H-5'', $J = 1,6$ e $7,7$ Hz), 8,29 (d, 2H, H-3''',5''', $J = 8,7$ Hz).

RMN de ^{13}C : δ = 52,8 (C-4), 79,0 (C-5), 81,2 (C-2), 105,1 (C-3''), 112,3 (C-3',5'), 117,9 (C-8''), 120,6 (C-1'), 124,0 (C-3''',5''' e C-4a''), 125,0 (C-6''), 125,6 (C-5''), 126,8 (C-2''',6'''), 128,0 (C-2',6'), 133,4 (C-7''), 145,8 (C-1'''), 147,0 (C-4'), 148,0 (C-4'''), 156,2 (C-8a''), 163,7 (C-2''), 178,3 (C-4'').

EM/ESI m/z (int. rel.): 415 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 437 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 35), 453 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 6), 851 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 4).

4.3.2 Procedimento geral para as cicloadições 1,3-dipolar usando radiação microondas

A solução de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126** (30,0 mg, 0,10 mmol), paraformaldeído (15,2 mg, 0,51 mmol) e o respectivo dipolarófilo (5 equiv.) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 ml), foi irradiada num vaso aberto de vidro de um equipamento de microondas Ethos Synth Milestone Inc., a uma temperatura máxima de 170 °C (800W de potência máxima). Após o arrefecimento até à temperatura ambiente, removeu-se o 1,2,4-triclorobenzeno da mistura reaccional por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano e, de seguida, procedeu-se à purificação do resíduo usando como eluente hexano:acetato de etilo na proporção de 1:2. Na Tabela 7 encontram-se as quantidades de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126**, paraformaldeído e dipolarófilo usados, o tempo de cada reacção e o respectivo rendimento.

Tabela 7 - Quantidades de *N*-[4-(cromon-2-il)fenil]glicina **126**, paraformaldeído e dipolarófilo usados, tempo de reacção e respectivo rendimento na síntese das díades **165-167** usando irradiação com microondas.

Díade		165	166	167
Dipolarófilo	m (mg)	55,1	0,07*	82,0
	n (mmol)	0,50	0,57	0,57
Paraformaldeído	m (mg)	15,0	17,0	17,1
	n (mmol)	0,50	0,57	0,57
<i>N</i> -[4-(cromon-2-il)fenil]glicina	m (mg)	29,3	33,4	33,6
	n (mmol)	0,10	0,11	0,11
Tempo reacção (min.)		10	20	20
Massa díade obtida (mg)		35,1	36,4	36,3
η (%)		95	79	78

* O valor refere-se a volume (ml).

CAPÍTULO 5:
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPÍTULO 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] P. M. Dewick, *The Flavonoids: Advances in Research since 1986*, J. B. Harborne, Ed.: Chapman and Hall, New York, **1994**, p. 23.
- [2] J. B. Harborne, C. A. Williams, *Phytochemistry* **2000**, 55, 481-504.
- [3] E. Middleton, C. Kandaswami, T. C. Theoharides, *Pharmacol. Rev.* **2000**, 52, 673-751.
- [4] B. H. Havsteen, *Pharmacol. Ther.* **2002**, 96, 67-202.
- [5] G. Brahmachari, D. Gorai, *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 873-898.
- [6] P. K. Dubey, R. V. Kumar, A. Naidu, S. M. Kulkarni, *Asian J. Chem.* **2002**, 14, 1129-1152.
- [7] L. De Luca, *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1-23.
- [8] V. M. Dembitsky, T. A. Gloriovova, V. V. Poroikov, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 319-336.
- [9] A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*, Ed.: Pergamon Press, Rensselaer, **1984**, p. 143-183.
- [10] E. V. Nosova, G. N. Lipunova, V. N. Charushin, *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 1137-1152.
- [11] V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, I. A. Khalymbadzha, P. A. Slepukhin, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6297-6300.
- [12] C. K. Ghosh, *Heterocycles* **2004**, 63, 2875-2898.
- [13] T. E. S. Ali, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182, 1717-1726.
- [14] G. Sabitha, *Aldrichimica Acta* **1996**, 29, 15-25.
- [15] P. W. Groundwater, K. R. H. Solomons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 173-177.
- [16] G. Singh, L. Singh, M. P. S. Ishar, *Tetrahedron* **2002**, 58, 7883-7890.
- [17] G. Singh, R. Singh, N. K. Girdhar, M. P. S. Ishar, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2471-2480.
- [18] K. Yoon, S. M. Ha, K. Kim, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5741-5744.
- [19] A. S. Plaskon, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, K. S. Gavrilenko, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6010-6013.
- [20] A. R. H. Abdel-Rahman, M. M. Girges, A. A. S. El-Ahl, L. M. Sallam, *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 2-7.
- [21] A. A. Esmaeili, O. Ghareghani, *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1712-1717.
- [22] K. Kumar, R. Kapoor, A. Kapur, M. P. S. Ishar, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2023-2025.
- [23] M. S. Frasinuk, V. P. Khilya, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1999**, 379, 3.
- [24] A. S. Plaskon, S. V. Ryabukhin, D. M. Volochnyuk, A. N. Shivanyuk, A. A. Tolmachev, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5933-5943.
- [25] S. K. Panja, P. Karmakar, J. Chakraborty, T. Ghosh, C. Bandyopadhyay, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4397-4401.
- [26] A. Figueiredo, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron* **2007**, 63, 910-917.
- [27] M. D. L. de la Torre, A. G. P. Rodrigues, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron* **2004**, 60, 3581-3592.
- [28] V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7436-7439.
- [29] V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, A. A. Levchenko, *Tetrahedron* **2008**, 64, 6607-6614.

- [30] V. Y. Sosnovskikh, R. A. Irgashev, *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 2294-2295.
- [31] T. Raj, M. P. S. Ishar, V. Gupta, P. P. S. Pannu, P. Kanwal, G. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 243-246.
- [32] G. C. Kaspentakis, C. A. Tsoleridis, J. Stephanidou-Stephanatou, *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, 44, 425-430.
- [33] T. Patonay, A. Levai, *Arch. Pharm.* **1994**, 327, 181-186.
- [34] A. M. S. Silva, J. S. Vieira, C. M. Brito, J. A. S. Cavaleiro, T. Patonay, A. Levai, J. Elguero, *Monatsh. Chem.* **2004**, 135, 293-308.
- [35] M. D. L. de la Torre, G. L. Marcorin, G. Pirri, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1689-1691.
- [36] V. I. R. C. V. Serra, *Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro* **2005**, p. 31-67.
- [37] A. I. R. N. A. Barros, *Tese de Doutorado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro* **2004**, p. 353.
- [38] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* Eds.; Wiley: New York, **2002**.
- [39] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, 20, 1051.
- [40] A. Krasinski, Z. Radic, R. Manetsch, J. Raushel, P. Taylor, K. B. Sharpless, H. C. Kolb, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6686.
- [41] R. Huisgen, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, **1984**, p. 3-27.
- [42] M. T. Rispens, E. Keller, B. d. Lange, R. W. J. Zijlstra, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 607-624.
- [43] R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717-2720.
- [44] R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, 40, 569-593.
- [45] K. N. Houk, J. Sims, C. R. Watts, L. J. Luskus, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301-7315.
- [46] J. J. Tufariello, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, A. Padwa, Ed.; Wiley: New York, **1984**, p. 89-95.
- [47] M. A. Silva, J. M. Goodman, *Tetrahedron* **2002**, 58, 3667-3671.
- [48] E. C. Magnuson, J. Pranata, *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 1795-1804.
- [49] P. DeShong, S. W. L. Jr., J. M. Leginus, C. M. Dicken, *Advances in Cycloaddition*, D. P. Curran, Ed.; JAI Press, London, **1988**, p. 93-95.
- [50] K. B. G. Torssell, *Nitrile, Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH: Weinheim, **1988**, p. 25-35.
- [51] C. Nájera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 1105-1150.
- [52] H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235-3285.
- [53] O. Tsugue, S. Kanemassa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4079-4089.
- [54] A. Barros, A. M. S. Silva, *Monatsh. Chem.* **2006**, 137, 1505-1528.
- [55] A. I. R. N. A. Barros, *Tese de Doutorado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro* **2004**, p. 334.
- [56] P. Haldar, V. V. Mahajani, *Chem. Eng. J.* **2004**, 104, 27-33.
- [57] A. M. S. Silva, *Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro* **1993**.
- [58] A. Barros, A. F. R. Dias, A. M. S. Silva, *Monats. Chem.* **2007**, 138, 585-594.
- [59] J. P. C. Tome, A. Pereira, C. M. A. Alonso, M. Neves, A. C. Tome, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, M. V. Martinez-Diaz, T. Torres, G. M. A. Rahman, D. M. Guldi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 257-267.
- [60] A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Proc. Res. Devel.* **2006**, 10, 971-1031.

- [61] V. Nair, A. T. Biju, S. C. Mathew, B. P. Babu, *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 810-820.
- [62] M. Z. Wang, H. W. Xu, Y. G. Liu, M. K. Wong, C. M. Che, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2391-2396.
- [63] P. W. Jeffs, H. F. Campbell, R. L. Hawks, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1338b - 1339.
- [64] K. Narasaka, A. Morikawa, K. Saigo, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 2773-2776.
- [65] F. Jensen, C. S. Foote, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6376.
- [66] W. Adam, N. Carballeira, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2874.
- [67] O. Acevedo, M. E. Squillacote, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 912-922.
- [68] J. T. Kuethe, I. W. Davies, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4009-4012.
- [69] C. O. Kappe, D. Dallinger, *Nat. Rev. Drug Disc.* **2006**, 5, 51-63.
- [70] A. R. Alcantara, J. M. Marinas, J. V. Sinisterra, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1515.
- [71] M. Cushman, H. Zhu, R. L. Geahlen, A. J. Kraker, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 3353-3362.
- [72] A. I. R. N. A. Barros, *Tese de Doutorado, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro* **2004**, p. 340.